

ZUR CHEMIE UND CARCINOSTATISCHEN WIRKUNG VON N,N'-DIALKYL-
 α,α' -DI-(4-HYDROXYPHENYL)-ÄTHYLENDIAMINEN UND 4,5-DI-
(4'-HYDROXYPHENYL)-IMIDAZOLEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Horst Bernhauer
aus
Tetschen

1965



Berichterstatter: 1. Universitätsdozent Dr. H. SCHÖNENBERGER
2. Professor Dr. E. BAMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juni 1965

Die vorliegende Arbeit wurde von Januar 1959 bis Dezember 1963 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung für die vorliegenden Untersuchungen erhielt ich von Herrn Privatdozenten Dr. H. Schönenberger, dem ich für die wissenschaftliche Anleitung und unermüdliche Betreuung zu großem Dank verpflichtet bin.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. E. Bamann, Direktor des Instituts für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, meinen ergebensten Dank für die großzügige Förderung meiner Arbeit und für das mir stets entgegengebrachte Wohlwollen aussprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einführung	1
B. Chemischer Teil	
I. Die Synthese stereoisomerer N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyläthylendiamine	10
1. Studien zur Umsetzung des 4-Methoxy- benzyliden-methylamins mit aktivier- tem Aluminium	11
2. Herstellung homologer N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylen- diamine	26
a) Reduktion des 4-Methoxybenzyliden- n-propylamins	27
b) Reduktion des 4-Methoxybenzyliden- isopropylamins	29
c) Reduktion des 4-Methoxybenzyliden- n-butylamins	30
II. Synthese von 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)- imidazolen	33
III. Darstellung der hydroxylierten Diphenyl- äthylendiamine und der 4,5-Diphenylimida- zole durch Spaltung ihrer Methyläther	36
IV. Die Konfiguration der diastereomeren N,N'- Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylen- diamine	40
1. Synthese des meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins aus Anishydramid	43
2. Umsetzung der Äthylendiamine mit Schwe- felkohlenstoff in Abhängigkeit von dem räumlichen Bau der Isomeren	46
3. IR-Spektren der diastereomeren Äthylen- diamine im NH-Schwingungsbereich	58

V. Festlegung der Konfiguration der bei der Reduktion des 4-Methoxybenzylidenmethylamins als Nebenprodukte isolierten Imidazolidine	59
C. Pharmakologischer Teil	63
D. Experimenteller Teil	
I. Herstellung der 4-Methoxybenzylidenalkylamine	77
II. Reduktion der Schiffschen Basen mit aktiviertem Aluminium	77
III. Umsetzung der meso-Äthylendiamine mit Schwefelkohlenstoff	81
IV. Synthese des meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins nach Leuckart-Wallach	83
V. Synthesen von 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolen	84
VI. Ätherspaltung der Äthylendiamin- und Imidazolderivate mit Bromwasserstoffsäure	85
VII. Ätherspaltung einiger ADA-Derivate mit Aluminiumbromid in Benzol	89
VIII. Anmerkungen zum experimentellen Teil	90
E. Zusammenfassung	92
F. Literaturverzeichnis	94

A. Einführung

Die Behandlung der malignen Geschwülste durch die klassischen Methoden der Chirurgie und der Radiologie wurde in jüngerer Zeit durch die Möglichkeiten der Chemotherapie bereichert. Die Chemotherapie erstrebt die Cytostase der Krebszelle^{*)}.

Die Cytostase ist die Folge hemmender Einflüsse auf biosynthetische Prozesse. Die bei solchen Prozessen anfallenden Zellbausteine sind für die identische Reduplikation der Zelle erforderlich. Vor der Zellteilung findet stets ein regulatorisch ausgelöstes Anheben des Anabolismus^{**)} gegenüber dem Katabolismus^{***)} statt. Die damit verbundene Anhäufung von Zellbausteinen ist die Voraussetzung für einen Teilungsvorgang. Alle Chemotherapeutika, ob Bakteriostatika, Fungistatika oder Carcinostatika^{****)}, hemmen, gleichgültig an welcher Stelle des Stoffwechsels sie angreifen, über ein Zurückdrängen des Anabolismus gegenüber dem Katabolismus die Zellteilung. Das Heilmittel kann dabei über eine Unterdrückung der anabolischen Vorgänge oder über eine Förderung der katabolischen Prozesse wirken.

*) Siehe dazu H.M. RAUEN (64), Einige theoretische Gesichtspunkte zur Cytostase.

**) Stoffwechseltendenz in Richtung Aufbau von Struktur- und Betriebsstoffen der Zelle.

***) Stoffwechseltendenz in Richtung Abbau von Struktur- und Betriebsstoffen der Zelle.

****) Verbindungen, die die Teilung der Bakterien, Pilze und Krebszellen hemmen, bezeichnet man im einzelnen als Bakteriostatika, Fungistatika und Carcinostatika oder ganz allgemein als Cytostatika.

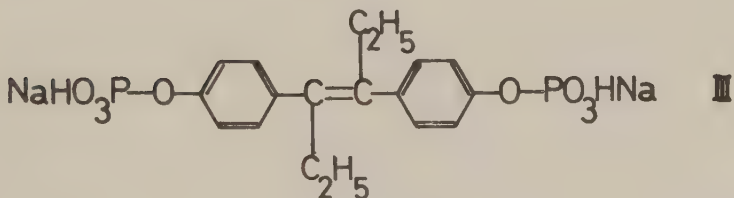
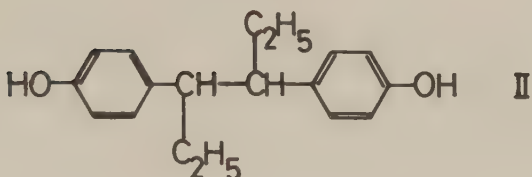
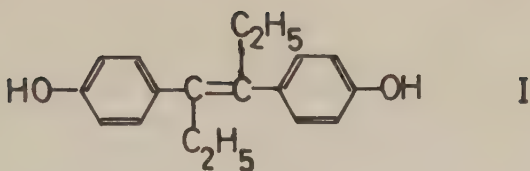
Die Tumorzelle stellt im wesentlichen nur eine irreversible Mutation normaler körpereigener Zellen dar. Sie hat die Fähigkeit verloren, das Anabolismus-Katabolismus-Gleichgewicht zu regulieren; die Biosynthese der Zellbausteine überwiegt.

Eine Cytostase der maligne entarteten Zelle ist schwerer zu erreichen als eine solche der Bakterienzelle, da sich die Tumorzelle von der normalen Zelle, abgesehen von der Fähigkeit zur schnellen Proliferation, nur quantitativ aber nicht qualitativ unterscheidet, wie z.B. die Bakterienzelle von der Wirtszelle.

In allen Zellen verlaufen etwa 80 % des Gesamtstoffwechsels gleichartig (Stoffwechselhauptwege). Daneben sind etwa 20 % des Gesamtmetabolismus Stoffwechselnebenwege. Ein Chemotherapeutikum wird, je nachdem, ob es mehr in die Neben- oder in die Hauptwege eingreift, geringere oder größere Nebenwirkungen auf die normale Zelle ausüben. Carcinostatika weisen erhebliche Nebenwirkungen gegenüber der normalen Zelle auf, weil sie die Stoffwechselhauptwege beeinflussen. Ein brauchbares Krebsmittel muß für den Tumor toxisch, für den Körper jedoch verträglich sein. Dieses Ziel kann man durch Herstellung solcher Verbindungen erreichen, die fähig sind, sich in der Krebszelle anzureichern.

Dieses Problem wurde bei der Behandlung des Prostatacarcinoms mit den synthetischen Oestrogenen Stilboestrol (I) und seinem an der C=C-Bindung hydrierten Analogon Hexoestrol (II)^{*)} grundlegend untersucht (18,21,22,49,66,67).

*) I weist auch starke zellteilungshemmende Wirkung gegenüber befruchteten Seeigelleiern auf (21,22) und bei II kommt es zu einer Wirkung gegenüber verschiedenartigen Tumorzellen (18,49).



Dabei stellte H. DRUCKREY erstmalig das "Transportform-Wirkform-Prinzip" auf, dem allgemeine Bedeutung zukommt. Er (23,67) benutzte Stilboestroldiphosphat (III)(42) (Handelsname: Honvan^R, Asta), das im Gegensatz zu Stilboestrol (I) gut wasserlöslich und gut verträglich ist, nur geringe Nebenwirkungen aufweist und daher in hohen Dosen verabreicht werden kann. Da das Prostata-Carcinom-Gewebe sich durch eine gesteigerte Aktivität der sauren Phosphatase (29,30) auszeichnet, kommt es durch Esterspaltung am Wirkungsort zu einer so hohen Konzentration des Chemotherapeutikums^{*)}, bewiesen durch Versuche mit ¹⁴C-markiertem Stilboestrol (I) bzw. Stilboestroldiphosphat (III) (28), daß gute Heilerfolge erzielt werden.

*) Der Ester III besitzt keine cytostatische Wirkung (42).

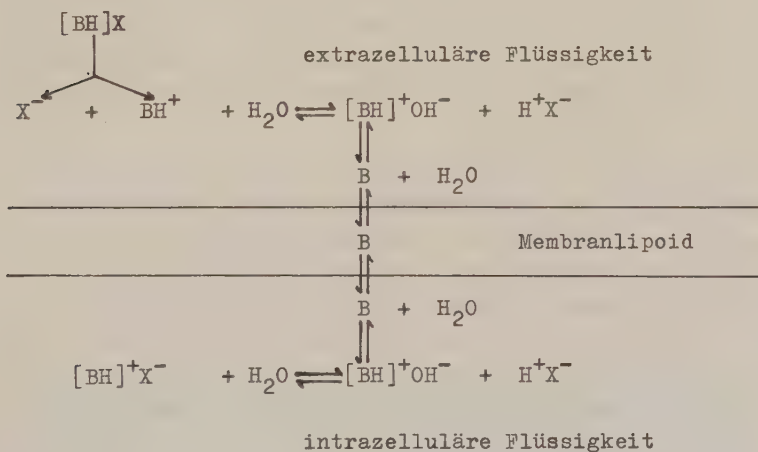
Während Krebs- und normale Zelle besonders beim Prostatacarcinom gravierende quantitative Unterschiede in der Phosphataseaktivität aufweisen, ist eine Verschiebung des pH-Wertes von 7,3 in den sauren Bereich ($\text{pH} \sim 6$) infolge der gesteigerten Glykolyse allen Tumorarten gemeinsam (46,79). Diese Verschiebung des pH-Wertes in der maligne entarteten Zelle bewirkt, daß sich die Konzentration eines basischen Cytostatikums ($\text{pK} > 8$) in der Tumorzelle etwa auf den zehnfachen Betrag der normalen Zelle erhöht (64). Infolge einer unterschiedlich starken Konzentrierung in beiden Zellarten resultiert eine unterschiedliche Toxizität und damit die erforderliche therapeutische Breite, die einen selektiven Angriff auf die Tumorzelle ermöglicht.

Die Anreicherung des Pharmakons in der Carcinomzelle setzt die Permeation in das Zellinnere mit Hilfe passiver Mechanismen voraus^{*)}. Die Zellmembran setzt sich nach J.F. DANIELLI (15) aus einer bimolekularen Schicht von Lipoidmolekülen zusammen, die auf der Innen- und Außenseite durch eine Schicht von Protein- oder Mucoproteinmolekülen bedeckt sind. Um in das Zellinnere einzudringen, muß das Pharmakon zuerst von der wässrigen, extrazellulären Flüssigkeit in die Lipoidschicht und von dort in einem zweiten Schritt in die wässrige Phase der Zelle übertreten. Die Permeabilität der Zellmembran ist dabei für viele Stoffe eine Funktion des Verteilungskoeffizienten Lipoid/Wasser sowie der Molekülgröße (17)^{**)}. Untersuchungen über die Permeation organischer Säuren und Basen haben ergeben, daß sie im wesentlichen auf deren schwache Vertreter in undissoziierter Form beschränkt ist (59,78).

*) Über die Permeation von Arzneistoffen s. J. BÜCHI (8).

**) Für schlecht lipoidlösliche, kleine Moleküle nimmt man eine Diffusion durch die Poren der Membran an.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, daß Ionisationsgrad des Pharmakons und pH-Wert der extra- und intrazellulären Flüssigkeit auf die Permeation des Arzneimittels einen starken Einfluß ausüben. Weisen extra- und intrazelluläre Flüssigkeit Isotonie und gleiche pH-Werte auf und erfährt der betrachtete Stoff in der Zelle keine Veränderungen im Sinne verstärkter Komplex- oder Ionenbildung, so ist die Stoffkonzentration innerhalb und außerhalb der Zelle gleich groß. Zelleintritt und Zellaustritt des Pharmakons finden dabei über zwei miteinander korrespondierende Verteilungsgleichgewichte, nämlich extrazelluläre Flüssigkeit/Membranlipoid und Membranlipoid/intrazelluläre Flüssigkeit, statt. Die Anreicherung einer schwachen Base in der sauren Tumorzelle (64) läßt sich bei Vorliegen eines Aminsalzes folgendermaßen deuten:



Nur die im Gleichgewicht vorhandene freie Base unterliegt der Verteilung. Das Verteilungsverhältnis (K) - Pharmakonkonzentration im Membranlipoid/Pharmakonkonzentration in der extrazellulären (bzw. intrazellulären) Flüssigkeit - ist dabei abhängig vom individuellen Verteilungs-

koeffizienten (k_o) des Pharmakons, von seiner Dissoziationskonstante (k') und vom pH-Wert der extrazellulären (bzw. intrazellulären) Flüssigkeit.

Wie aus der Gleichung^{*)}

$$K = \frac{k_o}{1 + \frac{k'}{[OH^-]}}$$

- sie beinhaltet die oben stehenden Angaben - hervorgeht, verkleinert sich mit abnehmender OH^- -Konzentration der Verteilungskoeffizient des Pharmakons; seine Konzentration in der Wasserphase wird damit größer.

Analog kommt es in der Tumorzelle auf Grund ihrer verringerten OH^- -Konzentration über die beiden korrespondierenden Verteilungsgleichgewichte zu einer Anreicherung der Base.

Diese Darlegungen zeigen die Möglichkeit auf, durch Einbau basischer Zentren in das Molekül eines Zellgiftes ein Carcinostatikum mit einer brauchbaren therapeutischen Breite zu entwickeln.

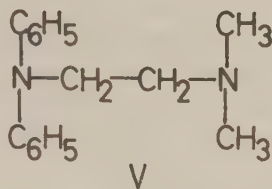
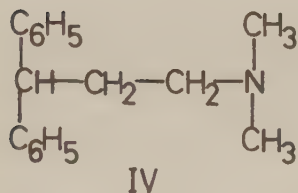
Die vorliegende Arbeit untersucht, welchen Einfluß der Einbau basischer Gruppen durch Austausch isosterer Gruppen^{**)} in das Molekül des Hexoestrols (II) (s.S. 3) ausübt. Um die Struktur von II möglichst zu erhalten - die starke cytostatische Wirkung des Hexoestrols und des Stilboestrols läßt die für den Rezeptor-Kontakt günstigste Konfiguration vermuten - wurden bei der Synthese die Erkenntnisse der "Bioisosterie"^{**)} angewendet. Als isoster bezeichnet man Elemente, Ionen, Atomgruppen und Moleküle, deren Elektronenhüllen gleichartig aufgebaut sind.

*) Vgl. E. HECKER (38), Verteilungsverfahren im Laboratorium

**) Zusammenfassende Darstellung über Bioisosterie: J. BÜCHI (9), A. BURGER (10) und H.L. FRIEDMAN (27).

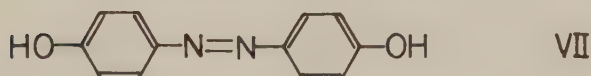
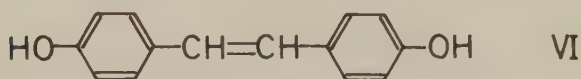
Es zeigt sich nämlich oft, daß ein Austausch derartiger Atomgruppen (z.B. -N< , -CH< ; -O- , -NH- , $\text{-CH}_2\text{-}$), die den Bedingungen des Grimmschen Hydrid-Verschiebungssatzes gehorchen, in einem Wirkstoffmolekül zu keiner wesentlichen Änderung im biologischen Verhalten führt^{*)}.

Der Austausch von -CH< durch -N< wurde bisher u.a. bei N,N-Dimethyl- γ -diphenyl-propylamin (IV) durchgeführt. Sein N-Analogon N,N-Dimethyl-N',N'-diphenyl-äthylen-diamin (V) zeigt eine IV vergleichbare Antihistaminwirkung (27).

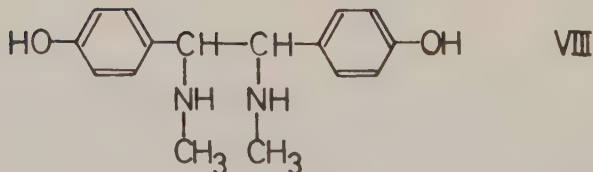
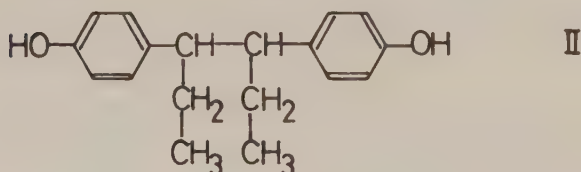


*) Die Isosterie darf nicht zu einer Gesetzmäßigkeit erhoben werden, auch wenn häufig Konstitutions-Wirkungs-Beziehungen bei isosteren Verbindungen nachweisbar sind. Man weiß heute, daß eine gleiche Anzahl von Außenelektronen selten eine gleichartige Anordnung in der Valenzschale bedeutet. Zumeist treten Unterschiede in ihrer Hybridisierung auf und als Folge davon auch Variation in der Form, Größe und Polarität der Moleküle. Für das Auftreten gleichartiger biologischer Wirkungen ist aber gerade ein Übereinstimmen in diesen Eigenschaften erforderlich. Mit diesen Tatsachen steht die Beobachtung in Einklang, daß isostere Verbindungen auch abgewandelte oder sogar entgegengesetzte biologische Eigenschaften aufweisen können (9).

Gleich starke oestrogene Wirkung weisen das Isosterenpaar 4,4'-Dihydroxystilben (VI) und 4,4'-Dihydroxyazobenzol (VII) auf.



Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß auch im Molekül des Hexoestrols (II) ein Austausch der CH_2 -Gruppen in 2- und 5-Stellung der Hexankette durch NH-Gruppen ohne Verlust der cytostatischen Wirkung möglich ist.

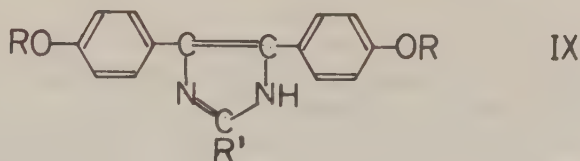


durch diesen formalen Ersatz gelangt man zu N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin (VIII). Beide Verbindungen besitzen zwei gleichartige Asymmetriezentren und treten daher in drei stereoisomeren Formen auf.

Die Isomeren von II zeigen starke Unterschiede^{*)} in ihrer oestrogenen Wirkung (83). Während aber über die Zusammenhänge zwischen oestrogener Wirkung und der Struktur beim Hexoestrol etliche Untersuchungen vorliegen (11,72,73), fehlen sie bis jetzt im Hinblick auf seine cytostatische Wirkung.

Wegen der ausgeprägten stereospezifischen Wirkung des Hexoestrols erschien es angebracht, auch eine Reihe Stereoisomere der Substanzklasse der N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine in reiner Form darzustellen und ihre Konfiguration aufzuklären.

Da ihre Synthese über die Spaltung der Methyläther verlief, wurden auch diese Äther in die Prüfung auf die cancerotoxische Wirkung am Ehrlich'schen Mäuse-Ascitestumor einbezogen. Der Kreis der zu prüfenden Stoffe wurde außerdem auf 4,5-Diphenylimidazole (IX) (50) erweitert, weil Verbindungen dieser Klasse das Strukturelement des



Diphenyläthylendiamins enthalten und nach H. LETTRÉ (51)^{**)} cytostatisch wirksam sind.

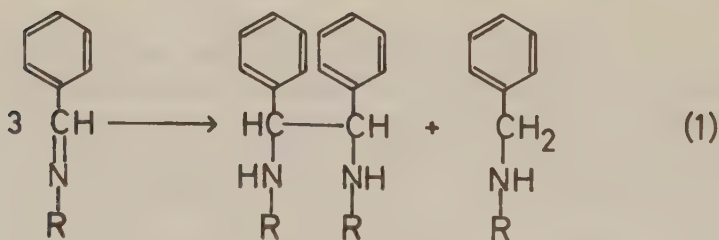
*) Gegenüber der meso-Form, die in Dosen von 0,2 γ 100%ige Reaktion hervorruft, sind die anderen Formen bedeutungslos: racem-Form 500 γ (100 %), (+)-Form 100 γ (100 %) und (-)-Form 1000 γ (40 %).

**) Einzelbeispiele werden nicht gebracht.

B. Chemischer Teil

I. Die Synthese stereoisomerer N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamine

N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyläthylendiamine entstehen, wie W. STÜHMER (75), H. THIES, H. SCHÖNENBERGER und K.H. BAUER (77) gezeigt haben, neben Benzylalkylaminen bei der Einwirkung von aktiviertem Aluminium auf Schiffssche Basen vom Typ der Benzylidenalkylamine (Schema 1).



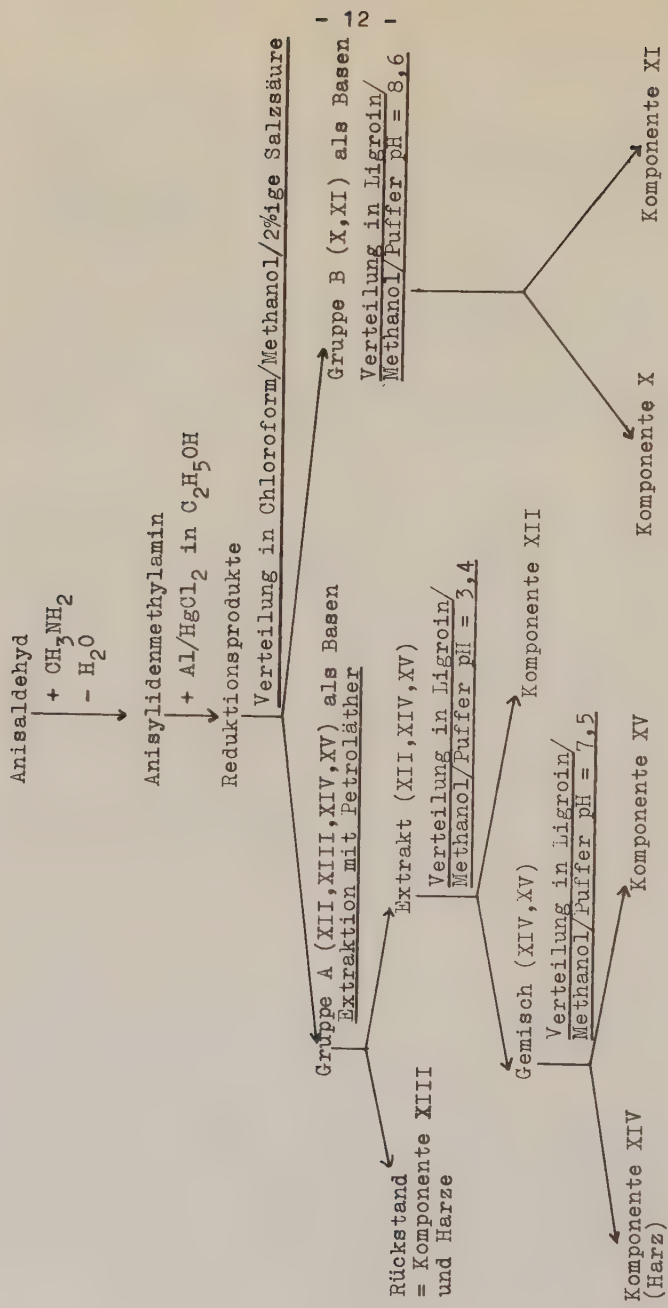
Die Diphenyläthylendiamine treten dabei als Diastereomeren-gemische (meso- und racem-Form) auf; sie lassen sich durch CRAIG-Verteilung in reiner Form darstellen (69,24). Die Synthese unsubstituierter Diphenyläthylendiamine verläuft unter den früher (24,77) ermittelten Bedingungen mit guten Ausbeuten. Im Gegensatz dazu bilden sich bei der Umsetzung der im Ring hydroxylierten Schiffsschen Basen harzige Produkte, aus denen nur schwierig kleine Mengen des gewünschten Diamins isoliert werden können (70).

In der Annahme, daß für den abweichenden Reaktionsverlauf (Harzbildung) die phenolischen Hydroxylgruppen verantwortlich sind, kamen für die Synthese der diastereomeren N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine Schiffssche Basen zum Einsatz, die an der Hydroxygruppe

durch Acetyl- bzw. Carbomethoxyreste geschützt waren. Da auch bei diesen Umsetzungen harzartige Produkte auftreten, muß angenommen werden, daß im Verlaufe der Reduktion eine Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt. Deshalb kamen für die weiteren Versuche die stabilen Methyläther der 4-Hydroxybenzylidenalkylamine zur Anwendung, die aus Anisaldehyd und Alkylaminen bereitet wurden.

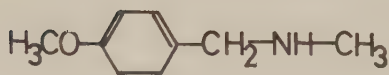
1. Studien zur Umsetzung des 4-Methoxybenzylidenmethylamins mit aktiviertem Aluminium

Die Reduktion des Anisylidenmethylamins mit aktiviertem Aluminium in Äthanol-Toluol-Lösung liefert ein braunes Produkt, dessen Hydrochlorid fest ist. Das Reaktionsgemisch ließ sich durch multiplikative Verteilung auftrennen. Dabei wurde gezeigt, daß das vorliegende Gemisch nicht aus den beiden diastereomeren Diphenyläthylendiaminen und Benzylalkylamin besteht, wie bei den von M. EDER (24) untersuchten, unsubstituierten Benzylidenalkylaminen. Vielmehr liegt hier eine kompliziert zusammengesetzte Mischung aus sechs Komponenten vor. Da es sich bei diesen Stoffen um ähnlich gebaute Verbindungen handelt, waren zur Auftrennung mehrere Verteilungsprozesse unter Verwendung verschiedener Lösungsmittelsysteme notwendig (Schema 2).



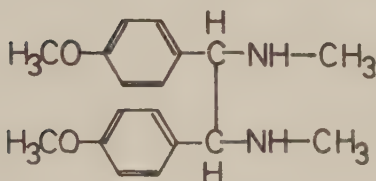
Schema 2: Darstellung und Reduktion des Anisylidenmethylamins sowie Auftrennung der Reaktionsprodukte

Folgende Verbindungen wurden isoliert und außer XIV in der Konstitution aufgeklärt:



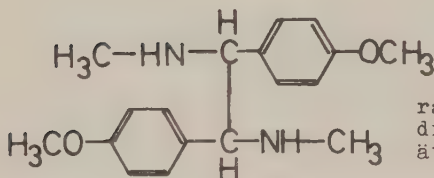
X

4-Methoxybenzylmethylamin



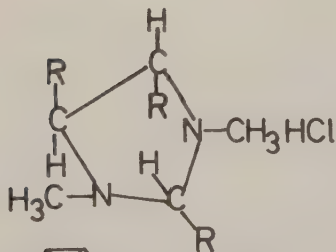
XI

meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin = meso-ÄDA



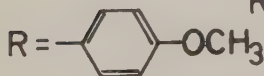
XII

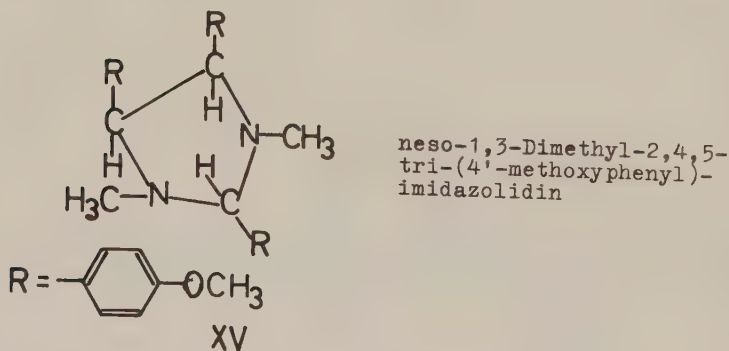
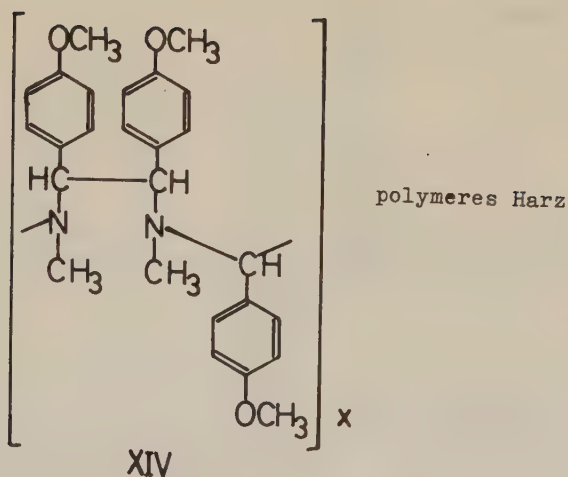
racem-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin = racem-ÄDA



XIII

racem-1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidinhydrochlorid





Im ersten Schritt des Trennungsganges wird das Reduktionsprodukt in zwei Gruppen (A und B), bestehend aus den Komponenten XII, XIII, XIV und XV (A) bzw. X und XI (B) aufgeteilt. Die Trennung von A und B erfolgte durch einen 24stufigen CRAIG-Grundprozeß unter Verwendung von Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) als Lösungsmittelsystem. Das Volumenverhältnis betrug $V = 1$, die Temperatur $t = 20^{\circ}$. Die Maxima der

beiden Gruppen liegen über den Elementen 0 (A) und 22 (B) der Verteilungsbatterie. Für die beiden Gemische berechnen sich Koeffizienten von $K_A = 0,01^{*)}$ und $K_B = 9,0^{**})$ (siehe Abb. 1). Der aus den beiden Werten resultierende Trennfaktor $\beta \sim 900$ ist erheblich. Zur Reindarstellung der Verbindungen X und XI wurde das Stoffgemisch B erneut einem CRAIG-Grundprozeß mit 24 Verteilungsschritten ($V = 1$, $t = 20^0$) unterworfen (s. Abb. 2). Die Mischung aus Ligroin/Methanol/Puffer pH = 8,6 (50:10:40 Vol.Tle.) erwies sich als geeignetes Lösungsmittelsystem. Das monomere Reduktionsprodukt,

*) Die Berechnung von K_A erfolgt nach der Gleichung

$$K = G = \frac{y_{n,r}}{y_{n,r-1}} \cdot \frac{r}{n+1-r}$$

worin $y_{n,r}$ und $y_{n,r-1}$ die Gewichte zweier benachbarter Fraktionen, r die Fraktionsnummer und n die Zahl der insgesamt ausgeführten Verteilungsschritte bedeuten [E. HECKER (39)].

**) K_B errechnet sich nach

$$K = G = \frac{r_{\max} + 0,5}{n - r_{\max} + 0,5}$$

worin $r_{\max}$ die Nummer derjenigen Fraktion ist, auf die das Maximum der Verteilungskurve fällt, und n die Gesamtzahl der Verteilungsschritte bedeutet [E. HECKER (35)].

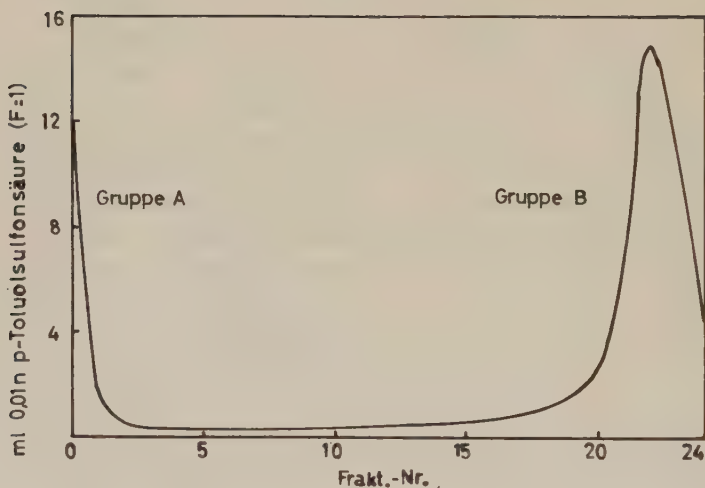


Abbildung 1: Auftrennung des Reduktionsgemisches von Anisylidenmethylamin durch CRAIG-Verteilung

Amingemisch vorgelegt: 146 mg (Bestandteile vgl. S. 13,14).

Verteilungsverfahren: 24stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.)

Volumina der Phasen: Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml

Volumenverhältnis: $V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

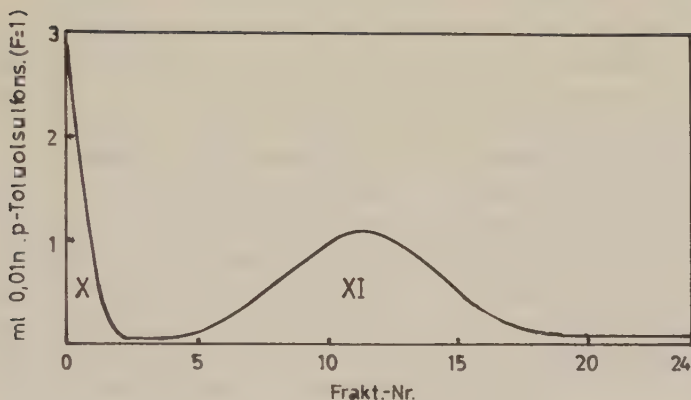


Abbildung 2: Auftrennung der Gruppe B durch CRAIG-
Verteilung in die Komponenten X und XI

Aminhydrochloridge- misch vorgelegt:	13 mg in Element 0 und 11 mg in Element 1
Verteilungsverfahren:	24stufiger CRAIG-Grundprozeß
Lösungsmittelsystem:	Ligroin/Methanol/Puffer pH = 8,6 (50:10:40 Vol.Tle.)
Volumina der Phasen:	Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml
Volumenverhältnis:	$V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

4-Methoxybenzylmethylamin (X), befindet sich nach dieser Verteilung in den Elementen 0-3 mit einem Maximum über 0. Die Ausbeute, bezogen auf Schiff'sche Base, beträgt 22,8 % d.Th. Die Identifizierung des 4-Methoxybenzylmethylaminhydrochlorids erfolgte durch Mikroelementaranalyse. Die Verbindung weist den gleichen Schmelzpunkt (176°) wie das von N.H. CROMWELL (14) beschriebene Präparat auf. Das Anisylmethylamin konnte aus dem Reduktionsprodukt auch direkt durch

Destillation im Wasserstrahlvakuum ($K_{p,10} = 105-108^{\circ}$) von den übrigen Bestandteilen abgetrennt werden. Das Hydrochlorid der so isolierten Base besitzt im oben genannten Lösungsmittelsystem den gleichen Verteilungskoeffizienten ($K \sim 0,01$) wie das durch CRAIG-Verteilung abgetrennte Produkt. In den Elementen 5 - 18 wurde meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XI) gefunden (Ausbeute = 38,3 % d.Th.). Aus dem Maximum der Kurve ($r_{\max} = 11,0$) berechnet sich für XI ein Verteilungskoeffizient $K = 0,85$ (vgl. Anm.***) S. 15). Meso-ÄDA*) ist ein weißes kristallines Pulver vom Schmelzpunkt 145° , das Dihydrochlorid schmilzt bei $255-260^{\circ}$. Die Mikroelementaranalyse trifft auf N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin zu, das J.B. NIEDERL (57) und T. TAKAHASHI (76) schon auf anderen Wegen synthetisiert hatten. Von diesen Autoren werden jedoch für das Salz (= 273°) (57) und für die Base (= 134°) (76) Schmelzpunkte angegeben, die sich erheblich von den hier gefundenen Werten unterscheiden.

Die Konfiguration sämtlicher in dieser Arbeit dargestellten Äthylendiamin- und Imidazolidinderivate wird in getrennten Kapiteln behandelt (s.S. 40 und 59).

Bei der weiteren Aufarbeitung des Gemisches A, das ursprünglich als weitgehend reines racem-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XII) angesehen wurde, ließ sich keine definierte kristalline Verbindung erhalten. Die Überprüfung des Produktes A durch Verteilen im System Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) ergab erstaunlicherweise genau die gleiche Verteilungskurve (Auftrennung in zwei Bestandteile) wie sie schon beim ersten Auftrennungsschritt mit dem Syntheserohprodukt erhalten worden war (vgl. Abb. 1). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß im Verlaufe des Aufarbeitungsprozesses eine Umwandlung von A in die Komponente X oder XI erfolgt, die beide etwa den gleichen Verteilungskoeffizienten im Lö-

*) ÄDA = Diphenyläthylendiaminderivat

lungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) aufweisen.

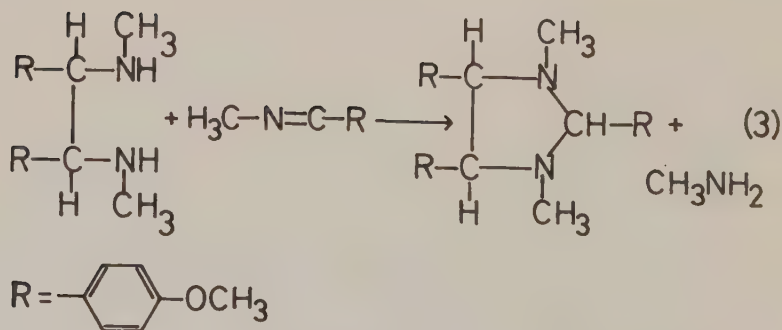
Um festzustellen, ob das neue Produkt mit meso-ÄDA (XI) oder mit dem monomeren Reduktionsprodukt (X) identisch ist, wurde eine Kontrollverteilung des abgetrennten, neuen Stoffes in Form eines 24stufigen CRAIG-Grundprozesses im System Ligroin/Methanol/Puffer pH = 8,6 (50:10:40 Vol. Tle.) vorgenommen. Es resultierte eine einheitliche Kurve mit einem Maximum über Element 12 (vgl. Abb. 2). Dieses Ergebnis zeigt, daß es sich bei diesem Folgeprodukt um Verbindung XI handelt. Auch durch Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure entstand meso-ÄDA (XI). Beim Eindampfen des Chloroformextraktes der Base, also ohne vorheriges Einleiten von Chlorwasserstoffgas, findet keine Veränderung statt. Diese Ergebnisse wurden durch Verteilungsversuche im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (vgl. Abb. 1) erhalten. Damit ist bewiesen, daß die sekundäre Bildung von XI auf die Einwirkung von Chlorwasserstoff zurückzuführen ist.

Als Erklärung für diese Bildung von XI kommt eine Aufspaltung höhermolekularer Verbindungen (XIV,XV) in Frage, die als Baustein meso-ÄDA (XI) enthalten (vgl. S. 13,14).

Um die unbekannten, auf Grund der Spaltungsversuche anzunehmenden Verbindungen von racem-ÄDA (XII) abzutrennen und zu isolieren, wurden weitere Umkristallisations- und Verteilungsexperimente unter Bedingungen vorgenommen, die eine Veränderung des Substanzgemisches ausschlossen. Beim Behandeln der Basen mit Essigester kristallisierte ein weißes Produkt (XIII) aus, das erstaunlicherweise Chlor enthielt, obwohl das Aminhydrochloridgemisch durch Schüttern mit Alkalilauge in die Basenform übergeführt worden war. Um aus dieser Verbindung die Base in Freiheit zu setzen, wurde XIII in Methanol gelöst, diese Lösung alkaliisiert, mit Chloroform ausgeschüttelt und der Abdampfrück-

stand aus wässrigem Alkohol umkristallisiert. Das so erhaltene Produkt war identisch mit der Ausgangsverbindung, es zeigte den gleichen Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt (198-200°) und enthielt wiederum Chlor. Die völlige Abspaltung des Halogens gelang erst durch Schütteln der alkoholischen Lösung mit feuchtem Silberoxid. Die Molekulargewichtsbestimmung der Base nach RAST und die Mikroelementaranalyse seines Hydrochlorids passen gut auf 1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidinhydrochlorid (XIII). Beim Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure wurde kein meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XI) gebildet, wie die Verteilung in Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (vgl. Abb. 1) bewies.

Die Entstehung der Verbindung XIII läßt sich mit einer Reaktion schon gebildeten Diphenyläthylendiamins im Verlaufe der Synthese mit noch nicht umgesetzter Schiff'scher Base erklären (Schema 3).



Tatsächlich läßt sich während der Reduktion das abgespaltene Methylamin durch seinen Geruch und mit feuchtem Indikatorpapier nachweisen. Die Abtrennung des Imidazolidinsalzes (XIII) von den Basen der Gruppe A (XII, XIV, XV) erfolgte durch Soxhletextraktion mit Petroläther. Zurück bleibt ein braunes, harziges Produkt, das beim Umkristallisieren aus Essigester Verbindung

XIII ergibt. Um die Einheitlichkeit bzw. die Zusammensetzung des Petrolätherextraktes festzustellen, wurde der Extrakt einem 24stufigen CRAIG-Grundprozeß im dafür geeigneten Lösungsmittelgemisch Ligroin/Methanol/Puffer pH = 3,4 (40:12:28 Vol. Tle.) ($V = 1$, $t = 20^{\circ}$) unterworfen. Es kommt zu einer Auftrennung in zwei Komponenten (s. Abb. 3). In den Elementen 0-5 mit einem Maximum über 0 befindet sich ein braunes Harz (XIV, XV). Aus den Gewichten zweier benachbarter Fraktionen errechnet sich der Verteilungskoeffizient $K = 0,02$ (vgl. Anm.*¹ S. 15). Aus den Elementen 14-24 ließ sich racem-N,N'-Dimethyl- α, α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XII) ($r_{\max} = 19$; $K = 3,55$) folgendermaßen isolieren.

Die Rohbase, ein zähflüssiges, gelbbraunes Öl, wurde an basischem Aluminiumoxid (Woelm) der Aktivitätsstufe I adsorbiert und mit Chloroform eluiert. Nach dem Auffangen des Eluats in 40 Fraktionen zu je 10 ml und nach zehnfachem Verdünnen erfolgte Messung der Extinktion bei 240 m μ (s. Abb. 4). Es kam zur Auftrennung in zwei Fraktionsgruppen, deren erste aus reinem racemischen ADA besteht, während die zweite Harzverunreinigungen enthielt. Da die freie Base schlecht kristallisiert, führt man sie zweckmäßig in das Hydrochlorid über, das aus Methanol/Äther rein erhalten wird. Die Reindarstellung der Verbindung XII gelingt aber auch durch Umkristallisieren des Hydrochlorids aus Dioxan und anschließender Fällung des vorgereinigten Produktes mit Äther aus methanolischer Lösung. Die so gewonnene Verbindung ist ein

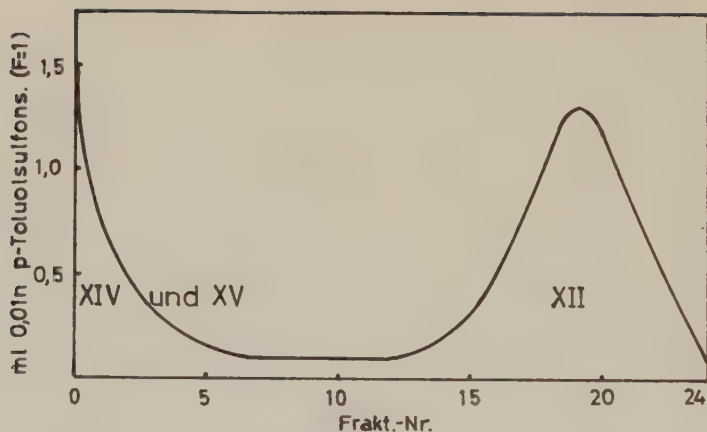


Abbildung 3: Auftrennung des Petrolätherextraktes
der Gruppe A durch CRAIG-Verteilung

Amingemisch vorgelegt:	35 mg
Verteilungsverfahren:	24stufiger CRAIG-Grundprozeß
Lösungsmittelsystem:	Ligroin/Methanol/Puffer pH = 3,4 (40:12:28 Vol. Tle.)
Volumina der Phasen:	Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml
Volumenverhältnis:	$V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

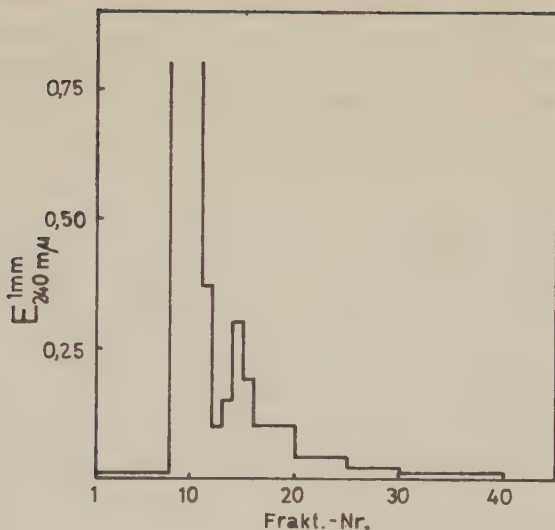


Abbildung 4: Adsorptionschromatographische Reinigung von XII an basischem Aluminiumoxid (Woelm), Aktivitätsstufe I

Säule: 63 x 1,7 cm

weißes, kristallines Pulver vom Schmelzpunkt $213-216^{\circ}$, die zugehörige Base schmilzt bei $98-100^{\circ}$. Nach der Mikroelementaranalyse kommt dem Hydrochlorid die Zusammensetzung $C_{18}H_{26}N_2O_2Cl_2$ zu.

Beim Kochen mit äthanolischer Salzsäure findet keine Veränderung des racem-ÄDA (XII) statt. Dagegen wandelt sich das in den Elementen 0-5 lokalisierte Harz bei der gleichen Behandlung teilweise in meso-ÄDA (XI) um, wie durch Verteilung im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle) nachgewiesen wurde (vgl. Abb. 1). Um diese Vorstufe von XI in reiner

Form darzustellen, wurde erneut ein 24stufiger CRAIG-Grundprozeß im Lösungsmittelsystem Ligroin/Methanol/Puffer pH = 7,5 (40:12:28 Vol. Tle.) bei einem Volumenverhältnis von $V = 1$ und einer Temperatur von $t = 20^{\circ}$ durchgeführt. Dabei kam es erneut zu einer Auftrennung in zwei Bestandteile (s. Abb. 5).

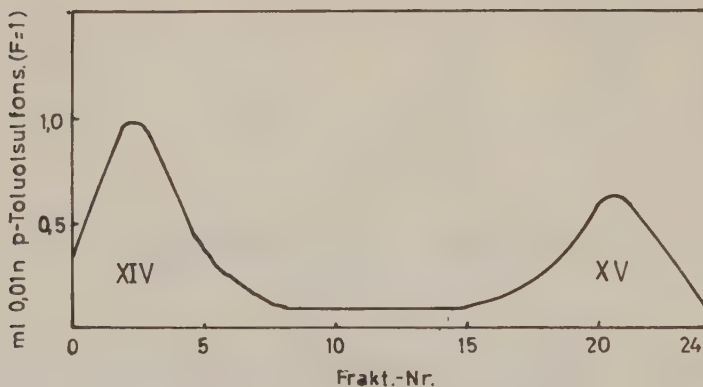


Abbildung 5: Auftrennung des in meso-ADA spaltbaren Harzes

Amingemisch vorgelegt:	12 und 10 mg in Element 0 und 1
Verteilungsverfahren:	24stufiger CRAIG-Grundprozeß
Lösungsmittelsystem:	Ligroin/Methanol/Puffer pH = 7,5 (40:12:28 Vol. Tle.)
Volumina der Phasen:	Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml
Volumenverhältnis:	$V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

In den Elementen 0-6 liegt ein dunkelbraunes, nicht genau identifiziertes Harz (XIV) vor. Die Eigenschaften weisen mit gewisser Wahrscheinlichkeit auf ein Polymeres der Formel XIV hin. Aus dem Maximum der Kurve ($r_{\max} = 2$) errechnet sich ein Verteilungskoeffizient von $K = 0,11$ *) (vgl. Anm. **) S. 15). In den Elementen 16-24 ist ein weißes, kristallines Produkt lokalisiert, das aus Äther umkristallisiert bei 144° schmilzt. Das Maximum der Verteilungskurve ($r_{\max} = 21$) ergibt einen Verteilungskoeffizienten von $K = 6,14$ (vgl. Anm. **) S. 15). Die Mikroelementaranalyse der Base paßt gut auf 1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidin (XV). Beim Kochen der Verbindung XV mit äthanolischer Salzsäure bildet sich meso-ÄDA (XI), nachgewiesen durch CRAIG-Verteilung im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) (vgl. Abb. 1).

Aber nicht nur Verbindung XV liefert bei der Hydrolyse mit Salzsäure Verbindung XI, sondern auch das Harz XIV zeigt, qualitativ betrachtet, das gleiche Ergebnis. Deshalb wird für XIV eine Struktur postuliert, wie sie auf Seite 14 angedeutet ist.

Die einzelnen Auftrennungsschritte wurden jeweils zuerst mittels analytischer 24stufiger CRAIG-Grundprozesse durchgeführt. Nach jedem Schritt erfolgte die präparative Auftrennung durch O'KEEFE-Verteilung mit fünf Scheidetrichtern von ein Liter Fassungsvermögen (37). Diese präparativ isolierten Substanzen wurden dann nötigenfalls wieder der nächsten analytischen CRAIG-Verteilung unterworfen. Die

*) Aus diesem Harz wurden geringe Mengen von XIII isoliert. Der Verteilungskoeffizient von XIII im System Ligroin/Methanol/Puffer pH = 7,5 beträgt $K = 0,24$. Daraus ersieht man, daß XIII sich bei XIV befinden muß.

für die O'KEEFE-Verteilungen günstigsten Volumenverhältnisse, die eine symmetrische Lage der Verteilungskurven ergeben, ließen sich aus den betreffenden Verteilungskoeffizienten nach der Gleichung (36)

$$V = \sqrt{\frac{1}{K_A \cdot K_B}}$$

berechnen. V ist hierbei das Volumenverhältnis Oberphase zu Unterphase, K_A und K_B sind die Verteilungskoeffizienten der Stoffe A und B.

Da bei der Auftrennung der Stoffgruppe A (XII, XIII, XIV, XV) beträchtliche Harzmengen anfallen, wurden die Ausbeuten dieser Stoffe nicht aus den analytischen Kurven, sondern aus der präparativen Aufarbeitung ermittelt (s. experimenteller Teil).

2. Herstellung homologer N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine

Bei der Herstellung der homologen N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine wurde ebenfalls der Weg über die Phenoläther beschritten, um Nebenreaktionen zu vermeiden wie sie bei der Reduktion von 4-Hydroxybenzylidenmethylamin auftraten.

Im einzelnen kamen mit dieser Methode folgende Schiffsche Basen zur Umsetzung:

4-Methoxybenzyliden-n-propylamin

4-Methoxybenzylidenisopropylamin

4-Methoxybenzyliden-n-butylamin.

Die bei der Synthese anfallenden Rohgemische ließen sich in allen drei Fällen im Gegensatz zu den Versuchen mit Anisylidenmethylamin ohne Schwierigkeiten durch CRAIG-Verteilung in je drei Komponenten auftrennen. Es handelt sich bei diesen drei Stoffen um die racem- und meso-Form des N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins und um das monomere

Anisylalkylamin. Kondensationsprodukte wie Imidazolidine oder höhermolekulare Aggregate waren bei diesen Umsetzungen nicht auffindbar. Anscheinend erschweren die längeren Alkylketten am Stickstoff diese Nebenreaktionen. Die sperrigen Substituenten bewirken eine Abschirmung des Stickstoffs und dadurch eine sterische Behinderung der Ringbildung.

a) Reduktion von 4-Methoxybenzyliden-n-propylamin

Aus dem Reaktionsgemisch der 4-Methoxybenzyliden-n-propylamin-Umsetzung wurden die Basen durch Ausschüttern mit Chloroform isoliert und durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die Hydrochloride übergeführt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein fester brauner Rückstand, der einem 96stufigen CRAIG-Grundprozeß im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (49:12:28 Vol. Tle.) unterzogen wurde. Das Volumenverhältnis betrug $V = 1$, die Temperatur $t = 20^{\circ}$. Es kam zu einer Auftrennung in drei Komponenten (s. Abb. 6).

In den Elementen 0-10 mit einem Maximum über Gefäß 3 befindet sich die Verbindung A. Die Ausbeute, bezogen auf Schiffsche Base, beträgt 40,2 % d.Th. Der Verteilungskoeffizient errechnet sich zu $k = 0,04$ (vgl. Anm.*). S. 15). Nach der Elementaranalyse kommt der Komponente A [= racem-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid] die Zusammensetzung $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ zu; sie schmilzt bei $132-134^{\circ}$, die zugehörige Base bei $39-40^{\circ}$.

Aus den Elementen 39-66 wurde meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid (= B) isoliert, dessen Mikroelementaranalyse mit der Theorie gut übereinstimmt (Ausb. = 33,0 % d.Th.). Das Maximum der Kurve liegt über Element 48, woraus sich ein

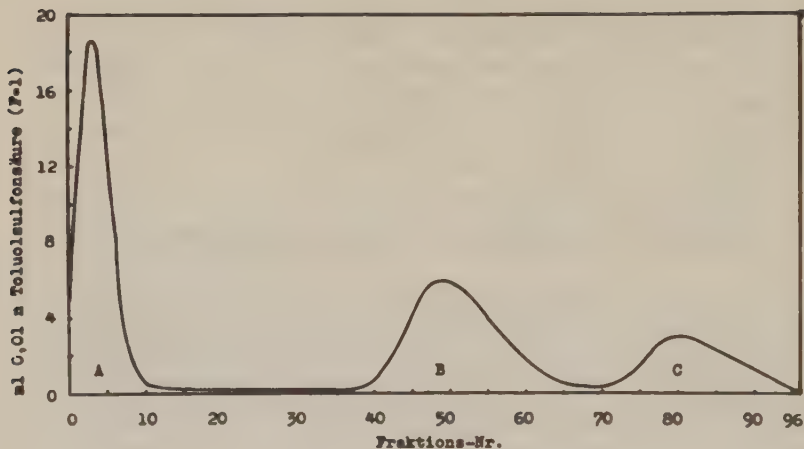


Abbildung 6: Auftrennung des Reaktionsproduktes von Anisyliden-n-propylamin mit aktiviertem Aluminium in die Komponenten A, B und C

Verteilungsverfahren: 96stufiger CRAIG-Grundprozeß
 Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.)
 Volumina der Phasen: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml
 Volumenverhältnis: $V = 1 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Verteilungskoeffizient $K = 1,0$ berechnet (s. Anm.**) S. 15).
 Verbindung B zeigt nach Umkristallisation aus Methanol/Äther einen Schmelzpunkt von $202-203^{\circ}$.

Die dritte Komponente (= C) befindet sich in den Elementen 70-94 und schmilzt als Hydrochlorid bei 196° (Ausbeute = 19,3 % d.Th.). Aus dem Maximum der Kurve ($r_{\text{max}} = 80$) errechnet sich ein Verteilungskoeffizient von $K = 4,88$ (s. Anm.**) S. 15). Die Mikroelementaranalyse des Hydrochlorids trifft auf 4-Methoxybenzyl-n-propylaminhydrochlorid zu.

b) Reduktion von 4-Methoxybenzylidenisopropylamin

Das nach Reduktion von 4-Methoxybenzylidenisopropylamin erhaltene Hydrochloridrohprodukt wurde zur Auftrennung einem 96stufigen CRAIG-Grundprozeß im selben Lösungsmittelsystem unterworfen und unter denselben Bedingungen wie oben in drei Komponenten getrennt (s. Abb. 7).

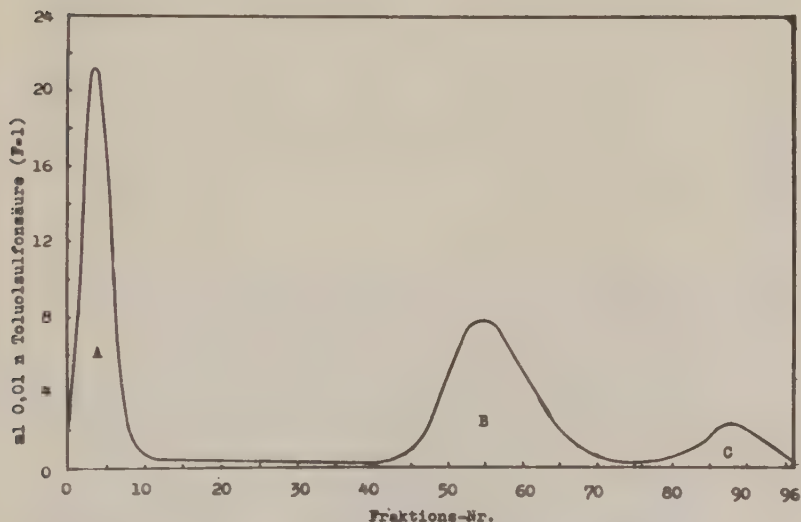


Abbildung 7: Auftrennung des Reaktionsproduktes von Anisylidenisopropylamin mit aktiviertem Aluminium in die Komponenten A, B und C

Verteilungsverfahren: 96stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.)

Volumina der Phasen: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml

Volumenverhältnis: $V = 1 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

In den Elementen 0-10 befindet sich racem-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid (= A), das bei 151-153° schmilzt (Ausb. = 42 % d.Th.). Aus dem Verlauf der Kurve errechnet sich ein Verteilungskoeffizient $K = 0,04$ (s. Anm.^{*)} S. 15). Die Mikroelementaranalyse der Komponente A trifft auf $C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ zu.

Meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid (= B) läßt sich aus den Elementen 44-74 isolieren (Ausbeute = 30 % d.Th.). Das Maximum der Kurve liegt über Gefäß 55, woraus sich ein Verteilungskoeffizient von $K = 1,34$ berechnet (s. Anm.^{**}) S. 15). Die Mikroelementaranalyse des bei 248-249° schmelzenden Dihydrochlorids weist auf das Vorliegen von Verbindung B hin.

Die dritte Komponente befindet sich in den Elementen 78-95. Aus ihnen wird das monomere Reduktionsprodukt, 4-Methoxybenzylisopropylamin, als Hydrochlorid (= C) mit einem Schmelzpunkt von 176° isoliert (Ausbeute = 12,1% d. Th.). Aus dem Maximum der Kurve ($r_{\max} = 88$) errechnet sich der Verteilungskoeffizient $K = 10,3$ (vgl. Anm.^{**}) S. 15). Die Zusammensetzung von Verbindung C wurde durch Mikroelementaranalyse ermittelt. Sie stimmt gut mit der Theorie überein.

c) Reduktion von 4-Methoxybenzyliden-n-butylamin

Das Reaktionsrohprodukt wurde in das Hydrochloridgemisch übergeführt, das in einem 96stufigen GRAIG-Grundprozeß im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.), einem Volumenverhältnis $V = 1$ und der Temperatur $t = 20^\circ$ in racem- und meso-Äthylendiaminderivat und monomeres Reduktionsprodukt (s. Abb. 8) aufgetrennt wurde.

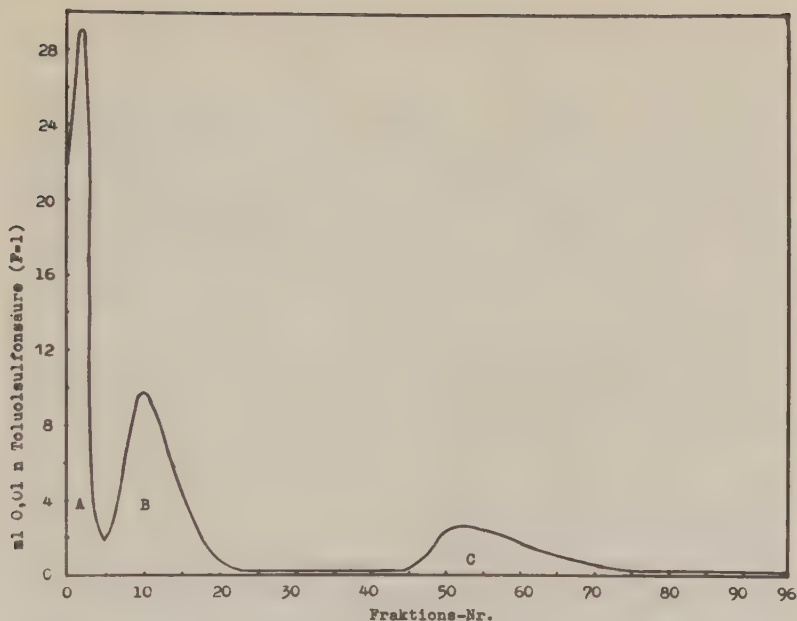


Abbildung 8: Auftrennung des Reaktionsproduktes von Anisyliden-n-butylamin mit aktiviertem Aluminium in die Komponenten A, B und C

Verteilungsverfahren: 96stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.)

Volumina der Phasen: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml

Volumenverhältnis: $V = 1 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

So findet man Komponente A [= racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid] in den Elementen 0-5, B [=meso-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid] in den Elementen 5-22 und C in den Gefäßen 45-75. In den Elementen 3-9 liegt ein Gemisch der Verbindungen A und B vor.

Komponente C, 4-Methoxybenzyl-n-butylaminhydrochlorid, fällt in einer Ausbeute von 18 % d.Th. an, ist eine weiße kristalline Substanz und schmilzt bei 197°. Die Mikroelementaranalyse stimmt mit den Werten für 4-Methoxybenzyl-n-butylaminhydrochlorid überein. Aus dem Maximum der Kurve ($r_{\max} = 52$) berechnet sich ein Verteilungskoeffizient von $K = 1,18$ (vgl. Anm.***) S. 15). Für die Komponente A ergibt sich aus der Verteilungskurve ein Verteilungskoeffizient von $K \sim 0,01$, für B einer von $K = 0,13$ (vgl. Anm.*) S. 15).

Um bei der präparativen Isolierung eine vollständige Trennung von A und B zu erzielen, wurde die Schrittzahl auf 196 erhöht, die neue Lage der Maxima ($r_{\max A} = 2,2$ und $r_{\max B} = 23,2$) nach E. HECKER (46) berechnet und der kurvenverlauf durch Erfassung der Minima bestimmt. Danach findet man Substanz A (racem-ADA) in den Elementen 0-8, Substanz B (meso-ADA) in den Elementen 13-38 und C (Monomeres) in 95-146. Aus den Ergebnissen der 196stufigen CRAIG-Grundprozesse ließen sich die Ausbeuten von A und B bestimmen. Die Substanzen A und B liegen als weiße kristalline Pulver vor; sie schmelzen nach fraktionierter Umkristallisation bei 110-113° und bei 132-134°. Die Elementaranalysen treffen für N,N'-n-Dibutyl- α, α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid zu.

Bei den in den Abbildungen 6-8 dargestellten Auftrennungen der oben besprochenen Reduktionsprodukte Schiffischer Basen wurden je 2 g Rohprodukt in die Elemente 0, 1 und 2 eingebracht und verteilt. Die Ermittlung der Aminkonzentration in den einzelnen Elementen erfolgte durch aminometrische Titration (s.S. 91) aliquoter Teile (2 ml von 25 ml chloroformischer Lösung).

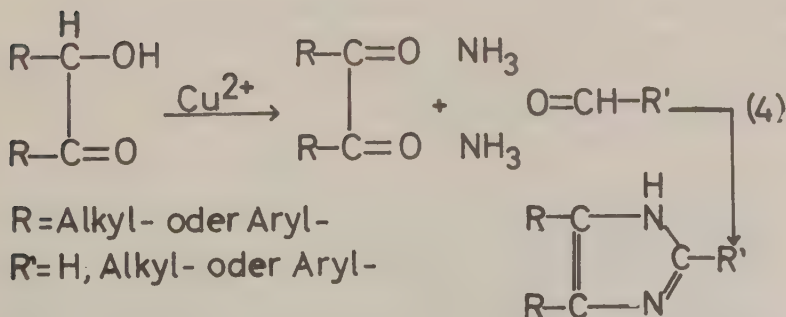
In Tabelle 4, S. 42, sind die Schmelzpunkte der Salze und Basen der N,N'-Dialkyl- α, α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine zusammengefaßt.

II. Synthese von 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolen

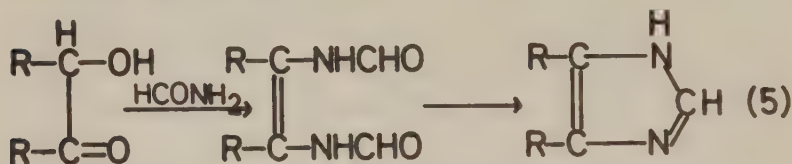
Für die Synthese von Imidazolen ist eine Reihe von Verfahren [K. HOFMANN (41), J.D. LOUDON (54)] bekannt, von denen sich die folgenden zur Herstellung von 4,5-Diaryl-imidazolen eignen, die außerdem noch in 2-Stellung durch Alkyl- bzw. Arylreste substituiert sein können.

Als erstem gelang B. RADZISZEWSKY (63) die Synthese substituierter Imidazole durch Umsetzung von α -Diketonen mit Aldehyden und alkoholischem Ammoniak. Der Ablauf dieser Umsetzungen ist nicht einheitlich; es kommt zur Bildung von Imidazolgemischen, deren Trennung schwierig ist und deren Ausbeuten gering sind. Einen weiteren Nachteil stellt die lange Reaktionsdauer dar.

R. WEIDENHAGEN (80,82) beobachtete, daß α -Hydroxyketone unter dem Einfluß von ammoniakalischer Kupfer(II)-acetatlösung quantitativ zu den entsprechenden Dicarbonylverbindungen oxidiert werden. Führt man diese Oxidation in Gegenwart von einem Aldehyd durch, so kommt es zur Bildung von Imidazolderivaten (Schema 4).



Für die Herstellung der 4,5-Diarylimidazole eignet sich besonders ein Verfahren von A. NOVELLI (58), das auf der Umsetzung von Acyloinen mit Formamid beruht und das von H. BREDERECK (5) verbessert wurde. Beide nehmen folgenden Reaktionsweg an (Schema 5):

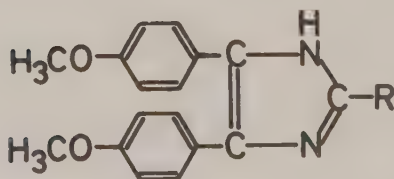


R = Aryl-

Weitere Untersuchungen (6) ergaben, daß auch α -Diketone mit Formamid und mit Aldehyden in guten Ausbeuten die entsprechenden 4,5- bzw. 2,4,5-Imidazole bilden. Dies läßt sich gut mit Ammoniakabspaltung aus Formamid bei der Reaktionstemperatur (180-200°) erklären.

Eigene Versuche, 4,4'-Dihydroxybenzoin und 4,4'-Dihydroxybenzil (68) zu 4,5-Di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazolen umzusetzen, führten zu harzigen Produkten. Deshalb wurde auch hier der Weg über die Phenoläther beschritten.

Zur Synthese von 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazol (XVI) kam das Verfahren von H. BREDERECK (5), Kondensation von Anisoin (1) mit Formamid, zur Anwendung. Diese Verbindung ist bereits bekannt (5,57). g



R = H	XVI
R = -CH ₃	XVII
R = -C ₆ H ₅	XVIII

Die Synthese der 2-substituierten 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazole nach R. WEIDENHAGEN (80) führt nur zur Oxidation des eingesetzten Anisoins zu Anisil. Unter den angewandten Reaktionsbedingungen [Alkohol-ammoniakalische Kupfer(II)-acetatlösung] ist Anisil schwer löslich, eine Erklärung für das Ausbleiben der Kondensationsreaktion. Da das so gewonnene Anisil in Formamid löslich ist, wurde mit dem Verfahren von H. BREDERECK (6) fortgesetzt. Die Anwendung von Acetaldehyd und Benzaldehyd führte zu 2-Methyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazol (XVII) und 2-Phenyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazol (XVIII). Die Reinigung über die Hydrochloride erwies sich bei diesen Verbindungen zweckmäßiger als die direkte Umkristallisation der Basen.

Die Verbindungen sind bisher noch nicht beschrieben. Ihre analytischen Daten sind im experimentellen Teil aufgeführt.

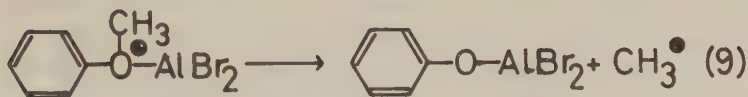
III. Darstellung der hydroxylierten Diphenyläthylendiamine und der 4,5-Diphenylimidazole durch Spaltung ihrer Methyläther

Die Herstellung der in p-Stellung hydroxylierten Diphenyläthylendiamine und 4,5-Diphenylimidazole erfolgte durch Spaltung ihrer Methyläther mit Bromwasserstoffsäure.

Aralkyläther lassen sich im Gegensatz zu Dialkyläthern als Folge der größeren Polarität der O-C-Bindung leichter aufspalten. Die Polarität der Ätherbindung wird durch Anlagerung von Bromwasserstoff an den Äthersauerstoff (Schema 6) soweit erhöht, daß eine Dissoziation entsprechend Schema 7 leicht eintreten kann.



In einigen Fällen wurde an Stelle von Bromwasserstoffsäure wasserfreies Aluminiumbromid (61,62) zur Ätherspaltung benutzt. Der Vorzug dieses Verfahrens besteht darin, daß die Reaktion in wasserfreien, inerten Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Nitrobenzol, Ligroin oder auch Schwefelkohlenstoff durchgeführt wird und daß dabei keine Abspaltung der am Stickstoff stehenden Alkylgruppen erfolgt. Der Reaktionsmechanismus dieser Umsetzung entspricht dem der Spaltung mit Bromwasserstoffsäure. Im ersten Reaktionsschritt bildet sich durch Anlagerung von Aluminiumbromid ein komplex (Schema 8), welcher bei erhöhter Temperatur unter Abspaltung von Methylbromid in das Phenolat (Schema 9) übergeht. Durch Hydrolyse mit Wasser wird das Phenol in Freiheit gesetzt (Schema 10).



Um Kernalkylierungen durch das freiwerdende Alkylhalogenid zu vermeiden, darf kein überschüssiges Aluminiumbromid vorhanden sein.

Im einzelnen wurden nach der Bromwasserstoffmethode die in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellten Verbindungen aus ihren Methyläthern hergestellt.

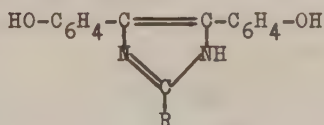
Von den in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen erfolgte die Darstellung von meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin, racem-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin und racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin auch durch Spaltung mit Aluminiumbromid in benzolischer Lösung mit Ausbeuten von 95,5, 91,5 und 93 % d.Th. Durch das Arbeiten in wasserfreiem Medium und bei der lösungsmittelabhängigen niedrigeren Temperatur läßt sich die Bildung von Nebenprodukten einschränken.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsgemische, die man bei der Spaltung mit Bromwasserstoffsäure erhält, wurde Alkylamin festgestellt. Dieses bildet sich vermutlich durch Eliminierung des Alkylamins über die Stufe eines Enamins, das dann in das entsprechende Keton übergeht (Schema 11).

Tabelle 1: Durch Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure dargestellte N,N'-substituierte α,α' -Di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine
 $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{NHR})-\text{CH}(\text{NHR}')-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$

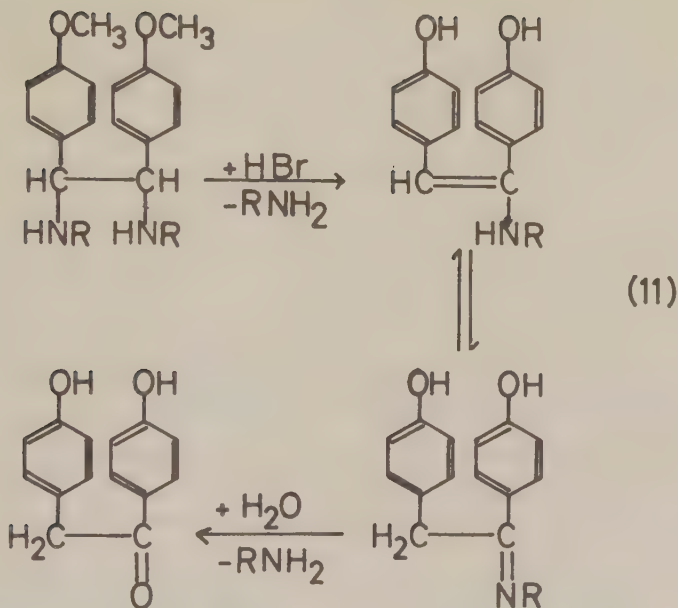
R = R'	Schmelzpunkt °C		Schmelzpunkt °C		Ausb. Hydrochlorid	
	Base		Hydrochlorid		in % d.Th.	
	Meso	Racem	Meso	Racem	Meso	Racem
CH_3	163-4	152-4	224-6	172-4	94,3	76,9
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	151-2	108-9	227-9	176-8	87,5	82,2
$i\text{-C}_3\text{H}_7$	172-3	146-8	172-4 ^{*)}	182-4	90,7	82,2
$n\text{-C}_4\text{H}_9$	137-9	107-8	222-4	172-3	82,5	80,6

Tabelle 2: Durch Ätherspaltung mit Bromwasserstoffsäure dargestellte 2-substituierte 4,5-Di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazole



R	Schmelzpunkt °C	Schmelzpunkt °C	Ausb. Hydrochlorid
	Base	Hydrochlorid	in % d. Th.
H	319-325 (Zers.)	154-156	88,4
CH_3	308-311 (Zers.)	304-310 (Zers.)	91,4
C_6H_5	300-305 (Zers.)	315-318 (Zers.)	89,4

*) Die gleich großen Schmelzpunkte von Base und Hydrochlorid des meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamin und der bei der Elementaranalyse zu niedrig gefundene Halogenwert deuten darauf hin, daß beim Bestimmen des Schmelzpunktes vor Erreichen desselben Chlorwasserstoff abgespalten wird.



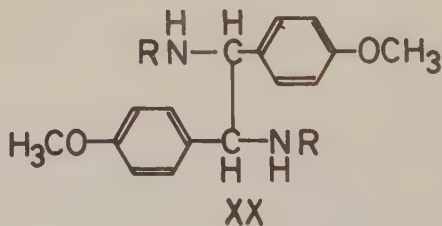
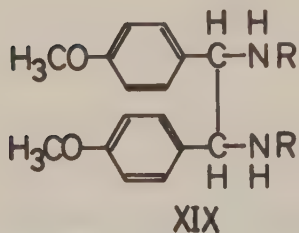
Die N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine sind als Hydrochloride und als Basen feste kristalline • Stoffe. Die meso-Formen haben jeweils höhere Schmelzpunkte als die zugehörigen racem-Formen. Die Salze sind farblos, die Basen auch, mit der Einschränkung, daß sich die racem-Basen unter dem Einfluß von Licht und Luft bräunlich färben. Außerdem beobachtet man vorwiegend bei den racemischen n-Propyl- und n-Butyl-substituierten Basen Freiwerden von Amin, wodurch eine Zersetzung im obigen Sinne wahrscheinlich wird. Die Elementaranalysen dieser Basen zeigen auch deut-

lich eine Zersetzung an. Die Hydrochloride des meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamins sowie der meso- und racem-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine weisen mit zunehmender Trocknungsdauer in der Trockenpistole abnehmende Chlorgehalte auf. Dies deutet auf eine Abspaltung von Chlorwasserstoff hin (vgl. *) S. 38).

Die phenolischen 4,5-Diphenylimidazole bilden nur Monohydrochloride, die meist unter Zersetzung bei hohen Temperaturen (vgl. Tab. 2) schmelzen. Auch hier besteht wegen der ähnlichen Schmelzpunkte der Verdacht, daß Chlorwasserstoff abgespalten wird.

IV. Die Konfiguration der diastereomeren N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine

Diphenyläthylendiamine weisen zwei gleichwertige optisch aktive Zentren auf und kommen in zwei diastereomeren Formen vor, nämlich als meso- (XIX) und als racem-Form (XX).



Die Reduktion Schiffischer Basen mit aktiviertem Aluminium stellt eine Methode dar, die für die Herstellung der N,N'-Diaryl- und N,N'-Dialkyl-diphenyläthylendiamine besonders gut geeignet ist. Es entsteht dabei häufig ein Diastereomengemisch^{*)}, das nur schwierig aufgetrennt werden kann.

^{*)} Bei der Reduktion von Benzylidenmethylamin, -äthylamin und -n-propylamin konnte W. STÜHMER (75), bei der Reduktion von Benzyliden-n-amylamin, -n-hexylamin, -n-heptylamin und -n-octylamin M. EDER (24) nur die meso-Form isolieren.

Die Reindarstellung von N,N'-Diaryl- α,α' -diphenyläthylen-diaminen aus den Diastereomerengemischen und ihre konfigurativen Zuordnung wurde erstmalig von W. STÜHMER (75) durchgeführt. Die Auftrennung durch fraktionierte Kristallisation oder fraktionierte Fällung erfolgte mit Hilfe von racemischer Campher- β -sulfosäure und die Spaltung in die Antipoden durch d-Campher- β -sulfosäure. Die Racemate der auf diese Weise gewonnenen N,N'-Diaryl- α,α' -diphenyläthylen-diamine besaßen in allen Fällen einen niedrigeren Schmelzpunkt als die meso-Formen.

Die diastereomeren N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyläthylen-diamine wurden zuerst am Beispiel des Dibutylderivats von H. SCHÖNENBERGER (69) aufgetrennt. Im Gegensatz zu der mühsamen fraktionierten Fällung wurde hier erstmalig die multiplikative Verteilung zur Auftrennung eines Diastereomerengemisches herangezogen. Die beiden Komponenten lassen sich bereits durch einen 24stufigen CRAIG-Grundprozeß im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) und einem Volumenverhältnis von V = 1,6 quantitativ trennen. Die beiden Verbindungen weisen erhebliche Unterschiede in ihren Schmelzpunkten auf. Die niedriger schmelzende Form zeigt als Hydrochlorid einen Schmelzpunkt von 174-176°, die zugehörige Base ist ein Öl. Demgegenüber ist die als Hydrochlorid bei 216-218° schmelzende Verbindung als Base fest (Schmp. = 40°). Da derartige Unterschiede in den Schmelzpunkten auch bei den diastereomeren Hydrobenzoinen beobachtet wurden, die racem-Form schmilzt gegenüber der meso-Form um 14,5° tiefer [G. WITTIG (84)], wurde die Verbindung vom Schmelzpunkt 174-176° als Racemat und die andere als meso-Form bezeichnet. Die Berechtigung des Vergleichs mit den Hydrobenzoinen ergibt sich aus deren struktureller Ähnlichkeit zu den Diphenyläthylen-diaminen, die sich nur dadurch unterscheiden, daß das beiden Verbindungen eigene Grundskelett α,α' -Diphenyläthan in einem Fall

Tabelle 3: $C_6H_5-CH(NHR)-CH(NHR')-C_6H_5$, N,N' -disubstituierte α,α' -Diphenyläthylendiamine

R = R'	Schmp. der Base		Schmp. des Hydrochlorids		Verteilungskoeff. im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure		Literaturzitate	
	Meso	Racem	Meso	Racem	Meso	Racem		
C_6H_5	167	153 - 155						
$o-C_6H_3$	153	150					W. Stühmer,	
$p-C_6H_3$	180	149					Arch. Pharmaz.	
$C_6H_5-CH_2$	151-152	116					58, 221 (1953)	
C_6H_{11}	143	128						
$n-C_4H_9$	40	Öl	216-8	174-6	0,53	0,01	H. Schönenberger	1
							Chem. Ber. 91,	4
							862 (1958)	2
iso- C_4H_9	66-68	46-47	228-30	201-3	0,81	0,01	M. Eder, Diss.	
iso- C_5H_{11}	44-47	Öl	225-7	195-201	0,13	0,03	Univ. München	
							1962	

Tabelle 4: $H_3CO-C_6H_4-CH(NHR)-CH(NHR')-C_6H_4-OCH_3$
 N,N' -disubstituierte α,α' -Di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine

CH_3	145	98-100	225-6	213-6	9,0	0,01		
$n-C_3H_7$	50-51	39-40	202-3	132-4	1,0	0,04		
iso- C_3H_7	117-8	59-60	248-9	151-3	1,34	0,04		
$n-C_4H_9$	57-58	28	131-3	110-3	0,13	0,01		

Hydroxyl- und im anderen Fall substituierte Aminogruppen trägt. In Übereinstimmung damit weist bei 90 % von 130 Diastereomerenpaaren das meso-Isomere den höheren Schmelzpunkt auf (74).

Die fraktionierte Fällung des weinsauren Salzes des vermeintlichen Racemates führte zur Reindarstellung von (-)-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin und damit zum Beweis obiger Annahme (70).

Die bei den racemischen Diphenyl-äthylendiaminen bevorzugte Nachbarstellung der Alkylaminogruppen wirkt sich nach Untersuchungen von R. BRINKMANN (7) auch im Verteilungsverhalten aus. Die Racemate sind in der organischen Phase des Lösungsmittelsystems Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) bedeutend besser löslich als die meso-Formen, die Verteilungskoeffizienten sind entsprechend niedriger (Tabelle 3 und 4).

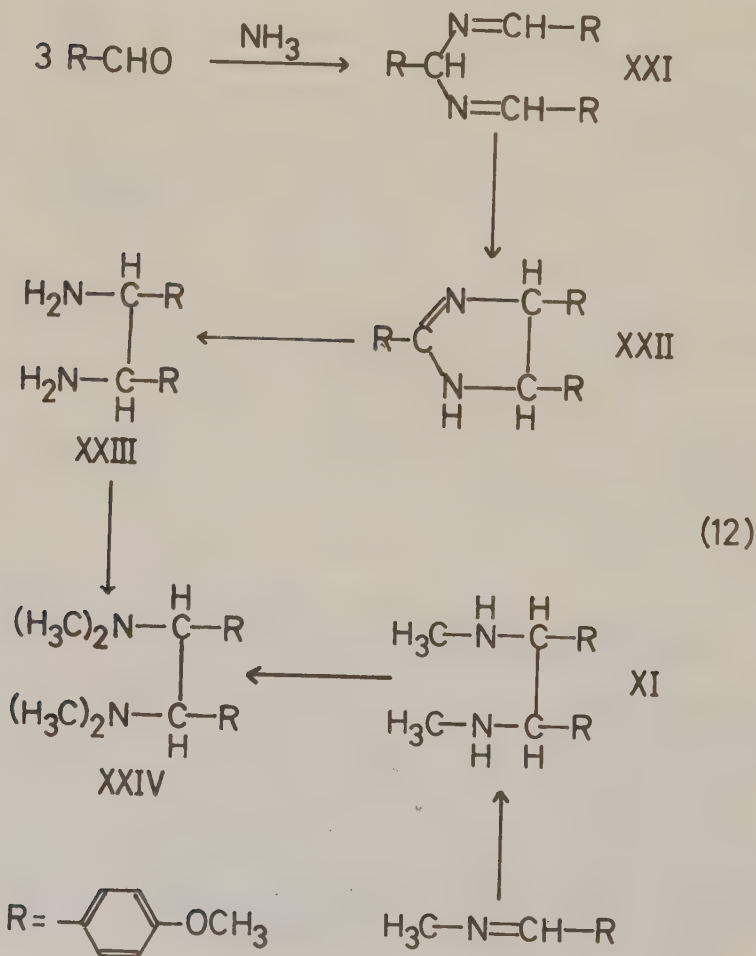
Durch Kenntnis der Schmelzpunkte, des Verteilungsverhaltens, des optischen Verhaltens (Absorption im IR-Bereich, s.S.58) und der unterschiedlichen Ringbildungsgeschwindigkeit läßt sich in dieser Körperklasse eine konfigurative Zuordnung treffen. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit beschriebenen N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine wurden nach diesen Gesichtspunkten auf ihre Konfiguration untersucht.

1. Synthese des meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins aus Anishydramid

Die Brauchbarkeit obiger Methode - Vergleich von Schmelzpunkten und Verteilungsverhalten - wurde noch einmal überprüft durch Vergleich der Verbindung N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XXIV), erhalten aus Verbindung XI (s.S.13), mit einem auf anderem Wege gewonnenen meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin. Die Herstellung dieser

meso-Substanz wurde folgendermaßen durchgeführt.

4-Trimethoxyhydrobenzamid (XXI) wurde nach R.E.JUDAY (45) bereitet und nach C. BERTAGNINI (4) in meso-Anisin (XXII) cyclisierend umgelagert. Durch reduzierende Spaltung nach O. FISCHER (26) ließ sich daraus meso- α,α' -Di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (XXIII) darstellen, das anschließend nach Leuckart-Wallach (13,48) zu XXIV methyliert wurde (Schema 12).



Die auf verschiedenen Wegen dargestellten N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine stellen weiße kristalline Pulver dar und zeigen übereinstimmende Schmelzpunkte ($162-164^{\circ}$). Die Elementaranalyse des durch Methylierung von XI dargestellten ADA-Derivates stimmt gut mit der Theorie überein. Der Mischschmelzpunkt weist keine Depression auf. Dieses Kriterium der Identität beider Verbindungen wurde weiter gestützt durch Vergleich der beiden Verteilungskurven, die bei einem CRAIG-Grundprozeß über 24 Schritte im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/Puffer pH = 4,1 (40:12:28 Vol. Tle.) bei einer Temperatur von 20° und einem Volumenverhältnis von $V = 1$ erhalten wurden. Dabei resultieren für beide Verbindungen fast völlig übereinstimmende symmetrische Glockenkurven (s. Abb. 9), deren Unterschiede ausschließlich durch die etwas verschiedenen, vorgelegten Mengen bedingt sind.

Das Maximum der beiden Kurven liegt über Element 14 der Verteilungsbatterie, der Koeffizient errechnet sich daraus zu $K = 1,38$ (vgl. Anm. ^{**}) S. 15).

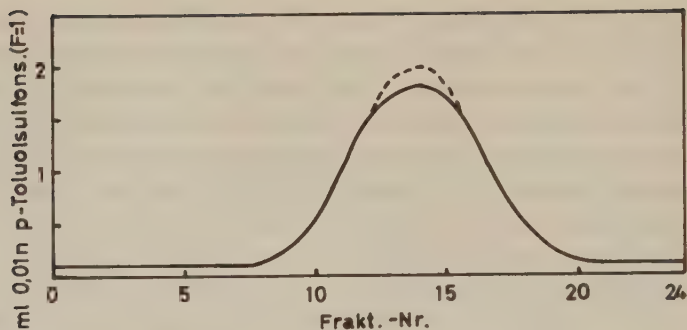


Abbildung 9: Verteilung von N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen zum Identitätsbeweis

Vorlage an authentischem meso-ÄDA: 14,1 und 7,3 mg in
Element Null und 1

Vorlage an zu identifizierendem ÄDA: 11,4 und 10,8 mg
in Element Null und 1

Verteilungsverfahren: 24stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Puffer pH = 4,1
(40:12:28 Vol. Tle.)

Volumina der Phasen: $V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

————— Kurve von meso-ÄDA

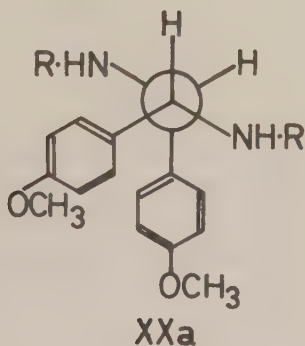
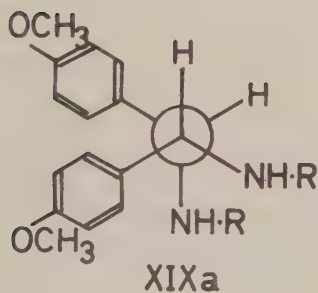
----- Kurve von zu identifizierendem ÄDA

2. Umsetzung der Äthylendiamine mit Schwefelkohlenstoff in Abhängigkeit von dem räumlichen Bau der Isomeren

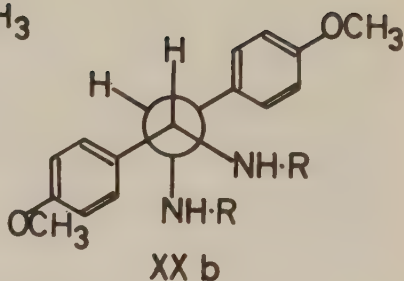
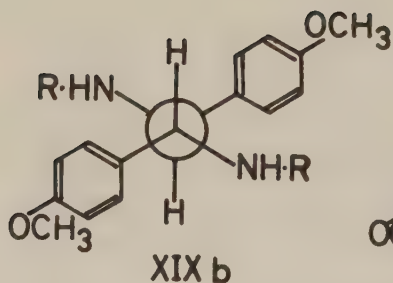
Einen weiteren Beweis für die vorliegenden Konfigurationen der Diphenyläthylendiamine liefert die verschiedene Bildungstendenz (7,65) oder die unterschiedliche Spaltungstendenz (60,7) von Ringsystemen, die sich aus Äthylendiaminen herstellen lassen. Besonders geeignet ist nach R. BRINKMANN (7) die Umsetzung der Diphenyläthylendiaminderivate mit Schwefelkohlenstoff, eine Reaktion, die schon

früher (20,52) bei den in der Äthylenkette unsubstituierten N,N'-Dialkyläthylendiaminen beobachtet wurde. Nach den damaligen Befunden setzen sich Äthylendiamine zu inneren Salzen der entsprechenden Dithiocarbaminsäuren um, die unter Zersetzung schmelzen und beim Erhitzen über den Schmelzpunkt hinaus in Thioimidazolidone übergehen.

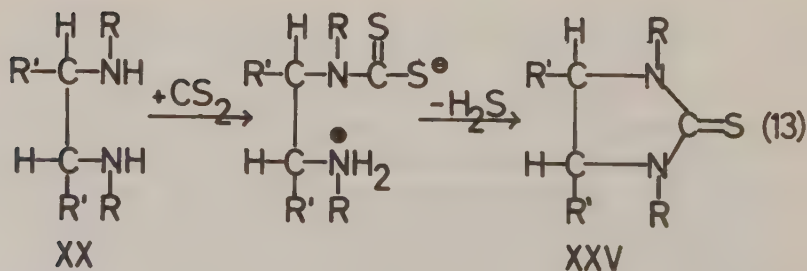
Für die Betrachtung der räumlichen Verhältnisse bei den diastereomeren N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen, die für eine unterschiedliche Ringbildungstendenz maßgebend sind, eignet sich besonders die Schreibweise nach M.S.NEWMAN (XIXa = meso- und XXa = racem-Form).

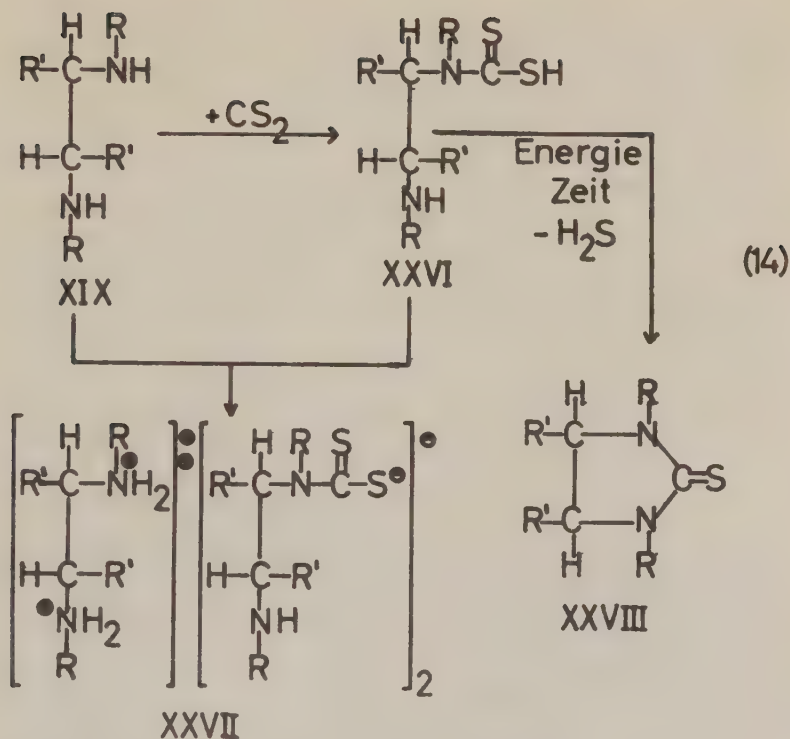


Aus sterischen Gründen ist bei diesen Verbindungen die Bevorzugung einer Konstellation wahrscheinlich, bei der die p-Methoxyphenylreste in beiden Fällen anti-ständig sind (XIXb = meso- und XXb = racem-Form). Bei den meso-Äthylendiaminderivaten befinden sich in diesem Falle alle Substituenten in anti-Stellung, bei den Racematen dagegen die Alkylaminogruppen in syn- und die p-Methoxyphenylgruppen in anti-Stellung.

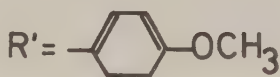


Setzt man die Diphenyläthylendiamine mit Schwefelkohlenstoff um, so entstehen Imidazolidine, die bei der racem-Form trans- (XXV) (Schema 13) und bei der meso-Form cis-ständige Phenylreste (XXVIII) (Schema 14) aufweisen.





R = Alkyl -



Für das meso-ADA ist auf Grund der räumlichen Nähe der beiden Benzolringe bei dieser Reaktion eine reduzierte Ringbildungsgeschwindigkeit zu erwarten.

Nach den Befunden von R. BRINKMANN (7) entstehen bei meso-ADA in gleicher Weise wie bei aliphatischen Aminen (25,40,43) mit Schwefelkohlenstoff nur die Dithiocarbaminsäuren (XXVI) in Form ihrer Aminealze (XVII), während das racem-ADA den Imidazolidinring (XXV) bildet.

Diese ausgeprägte unterschiedliche Ringbildungstendenz wurde an den in Abschnitt II beschriebenen Diphenyl-äthylendiaminen bei 33° in Abhängigkeit von der Reaktionszeit durch Aufnahme der IR-Spektren im NH- und im SH-Schwingungsbereich studiert. Es kamen frisch bereitete Lösungen der Diastereomeren von jeweils gleichen Konzentrationen in Schwefelkohlenstoff zur Anwendung. Dabei treten NH-Banden auf, die abhängig von den Substituenten am Stickstoff und von der sterischen Form der Verbindung zwischen 3312 und 3330 cm^{-1} liegen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: NH-Schwingungsbanden der alkylsubstituierten α, α' -Di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine in Wellenzahlen

R = Alkyl-	NH-Banden in cm^{-1} in Schwefelkohlenstoff	in Heptan
n-Propyl, meso-	3326	3330
n-Propyl, racem-	3315	3322
Isopropyl, meso-	3323	3323
Isopropyl, racem-	3312	3313
n-Butyl, meso-	3326	3329
n-Butyl, racem-	3315	3318

Beim Lösen der meso-Verbindungen bildete sich Lösungskälte, bei dem der racem-Verbindungen eine geringe Lösungswärme.

Die diastereomeren N-methylsubstituierten Äthylendiamine konnten nicht in die Untersuchungen einbezogen werden, da die meso-Form in Schwefelkohlenstoff praktisch unlöslich ist.

Im einzelnen wurde der Reaktionsverlauf bei den Diastereomeren der N,N'-Dipropyl-, Diisopropyl- und Dibutyläthylendiaminderivate mit folgenden Ergebnissen verfolgt:

Das meso-n-Propylderivat zeigt eine scharfe NH-Bande bei 3326 cm^{-1} , deren Intensität im Verlaufe von neun Tagen immer mehr bis auf eine schwache Bande abnimmt (s. Abb. 10a), wenn man die Probe im IR-Gerät beläßt und ständig bestrahlt. Außerdem entwickelt sich Schwefelwasserstoff und es tritt keine SH-Bande bei 2585 cm^{-1} auf, wie es von R. BRINKMANN (7) beobachtet wurde. Diese Erscheinungen deuten darauf hin, daß sich hier primär nicht die freie Dithiocarbamidsäure, sondern sofort ein Salz bildet, welches keine SH-Bande zeigt. In einem Sekundärprozeß kommt es trotz der oben erwähnten sterischen Behinderung durch die beiden Phenylreste zur Ringbildung.

Läßt man die Reaktion nicht im IR-Gerät ablaufen, so kristallisiert eine Verbindung aus, die bei $136-138^{\circ}$ schmilzt und auf Grund der Elementaranalyse und folgender Ergebnisse als Salz aus 1 Mol ADA mit 2 Mol Dithiocarbamidsäure (XXVII) anzusehen ist. Man findet außer der schon bekannten NH-Bande bei 3326 cm^{-1} eine neue bei 3295 cm^{-1} (s. Abb. 11a), wenn man dieses Salz in Schwefelkohlenstofflösung mißt. Diese Bande kann, gestützt auf folgende Beobachtung, der $>\text{NH}_2^{+}$ -Gruppe zugeordnet werden (12,31). Nimmt man die NH-Bande des meso-n-Propyl-ADA in Tetrachlorkohlenstoff auf, so befindet sie sich bei 3330 cm^{-1} . Im Verlaufe von $1\frac{1}{2}$ Stunden nimmt die Intensität dieser Bande bei gleichzeitigem Auftreten und Stärkerwerden einer neuen Bande bei 3298 cm^{-1} ab. Nach $4\frac{1}{2}$ Stunden ist die ursprüngliche Bande vollkommen verschwunden, die Bande, die bei 3298 cm^{-1} erschienen war, ist jetzt als einzige vorhanden, liegt aber bei 3295 cm^{-1} (s. Abb. 11b). Im gleichen Zeitraum fällt eine farblose Substanz aus, die sich durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Aufnahmen (KBr-Preßlinge) als meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin-

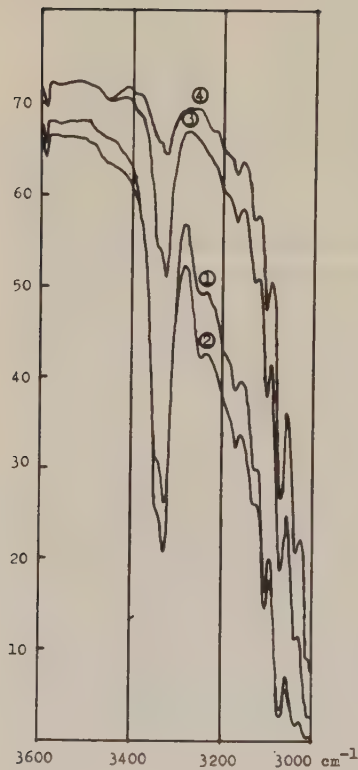


Abbildung 10a:
meso-n-Propyl-ÄDA

- ① frisch bereitete Lsg.
- ② 1 Tag alte Lsg.
- ③ 3 Tage alte Lsg.
- ④ 9 Tage alte Lsg.

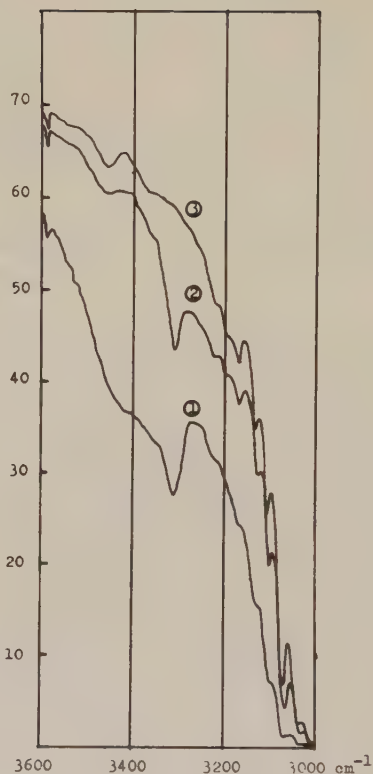


Abbildung 10b:
racem-n-Propyl-ÄDA

- ① frisch bereitete Lsg.
- ② nach 3 1/2 Stunden
- ③ nach 10 Stunden

(0,4 m in Schwefelkohlenstoff, 1 mm Schichtdicke)

Änderungen im NH-Schwingungsbereich von N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen nach dem Lösen in Schwefelkohlenstoff.

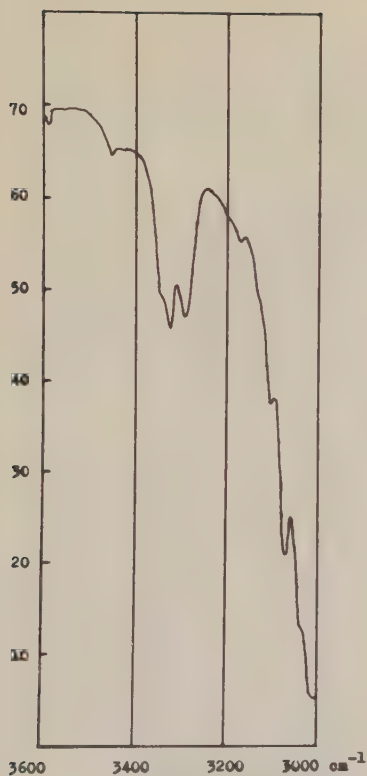


Abbildung 11a:

Reaktionsprodukt von
meso-n-Propyl-ÄDA mit CS_2 ,
abgetrennt und wieder in
 CS_2 gelöst

(0,02 m in CS_2 , 3 mm
Schichtdicke)

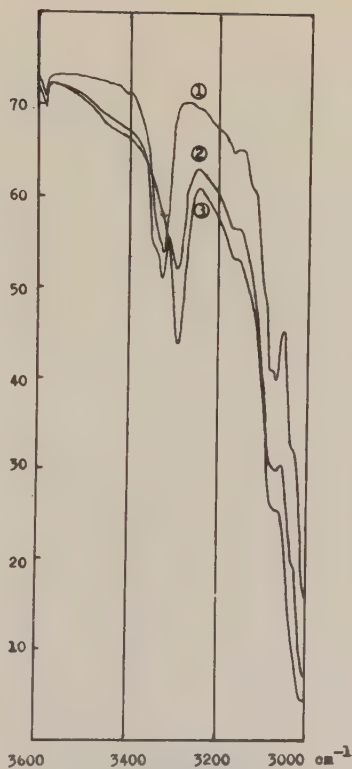


Abbildung 11b:

meso-n-Propyl-ÄDA in CCl_4

① frisch bereitete Lsg.

② nach 1 1/2 Stunden

③ nach 4 1/2 Stunden

(0,04 m in CCl_4 , 2 mm
Schichtdicke)

Änderungen im NH-Schwingungsbereich von meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin nach dem Lösen in Tetrachlorkohlenstoff.

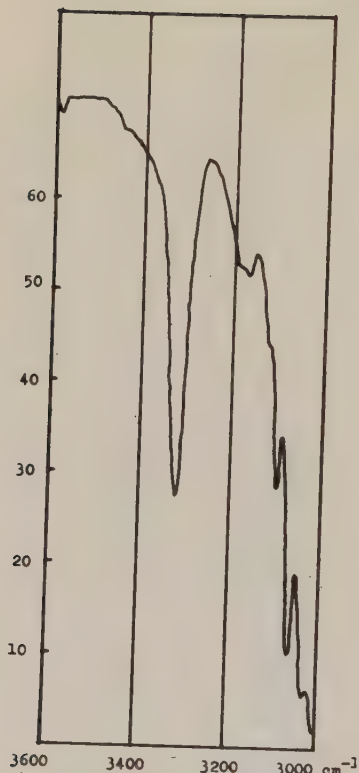


Abbildung 12a:
meso-Isopropyl-ÄDA
auch nach 4 Wochen
unverändert

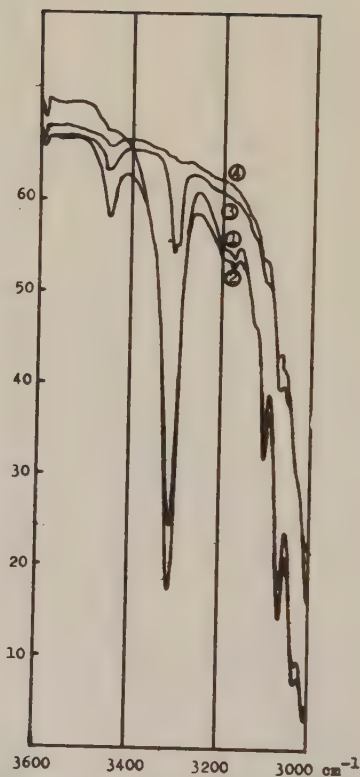


Abbildung 12b:
racem-Isopropyl-ÄDA
① frisch bereitete Lsg.
② nach 3 Tagen
③ nach 11 Tagen
④ anschließend 2 Stunden
unter Rückfluß gekocht

(0,15 m in Schwefelkohlenstoff, 2 mm Schichtdicke)
Änderungen im NH-Schwingungsbereich von N,N'-Diisopropyl-
α,α'-di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen nach dem Lösen
in Schwefelkohlenstoff.

dihydrochlorid erweist. Die analoge Beobachtung der Hydrochloridbildung von Basen in Tetrachlorkohlenstoff wurde schon bei den Ephedrinen (47) gemacht. Bei dem Reaktionsprodukt mit Schwefelkohlenstoff muß es sich also um eine $>\text{NH}$ - und $>\text{NH}_2^+$ -gruppenhaltige Verbindung handeln.

Racem-n-Propyl-ADA gibt bei gleicher Konzentration und Schichtdicke eine viel schwächere NH-Bande bei 3315 cm^{-1} , die im Verlaufe von $3\frac{1}{2}$ Stunden auf etwa die halbe Intensität zurückgeht und die nach 10 Stunden völlig verschwunden ist (s. Abb. 10b). Es kann als sicher angesehen werden, daß sich hier das Thioimidazolidon gebildet hat.

Meso-Isopropyl-ADA zeigt bei 3323 cm^{-1} eine scharfe NH-Bande, die sich auch nach 4 Wochen langer Einstrahlung von IR-Energie nicht verändert. Auch wiederholtes Kochen unter Rückflußkühlung führt zu keiner Abnahme der Intensität der Bande (s. Abb. 12a). Es kommt hier also zu keiner Reaktion mit Schwefelkohlenstoff. Dies läßt sich zwanglos erklären, wenn man das Kalottenmodell von meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (s. Abb. 13) betrachtet. Es ist leicht zu erkennen, daß

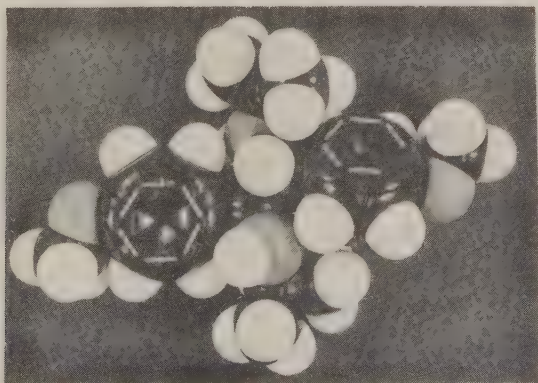


Abbildung 13: Kalottenmodell des meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins

durch den Isopropylrest eine sterische Hinderung der Reaktion zu erwarten ist.

Racem-Isopropyl-ÄDA verfügt im Gegensatz zu den anderen Racematen über keine schwache NH-Bande; sie ist sogar intensiver als die der meso-Verbindung und liegt bei 3312 cm^{-1} . Erst nach 3 Tagen zeigt sich ein merklicher Intensitätsschwund, der sich im Verlaufe von 11 Tagen stark vergrößert. Die letzten Reste der NH-Bande ließen sich durch dreistündiges Kochen unter Rückfluß entfernen (s. Abb. 12b). Diese Beobachtungen ergänzen die schon oben erhaltenen Befunde im Sinne einer sterischen Hinderung.

Meso-n-Butyl-ÄDA weist in Schwefelkohlenstoff eine scharfe, intensive Bande bei 3326 cm^{-1} auf, die schon nach einer Stunde merklich abnimmt. Bei andauernder IR-Energieeinstrahlung kommt es auch hier zu einer fortschreitenden Abnahme der NH-Bande. Nach 8 Tagen ist die Bande fast ganz verschwunden (s. Abb. 14a). Wie schon bei dem n-Propylhomologen ausgeführt wurde, muß es sich hier gleichfalls um die Thioimidazolidonbildung handeln, da auch hierbei H_2S -Entwicklung festgestellt wurde. Das nach Beendigung der Messungen isolierte Produkt ist auf Grund der Elementaranalyse unter besonderer Berücksichtigung des Schwefelgehaltes als meso-1,3-Di-n-butyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidin(2)thion anzusehen.

Das präparativ ohne IR-Einwirkung isolierte kristalline Produkt schmilzt bei 132° , zeigt gleichfalls NH- und NH_2^+ -Bande in Schwefelkohlenstoff und stimmt in der Zusammensetzung gut auf das Salz aus 1 Mol ÄDA mit 2 Mol Dithiocarbamidsäure.

Racem-n-Butyl-ÄDA zeigt wie das racemische n-Propylderivat sofort nach Auflösen in Schwefelkohlenstoff eine viel schwächere NH-Bande als die zugehörige meso-Verbindung und zwar bei 3315 cm^{-1} . Hier nimmt diese Bande am schnellsten innerhalb der racem-Reihe ab, sie ist schon nach $2\frac{3}{4}$ Stunden völlig verschwunden (s. Abb. 14b).

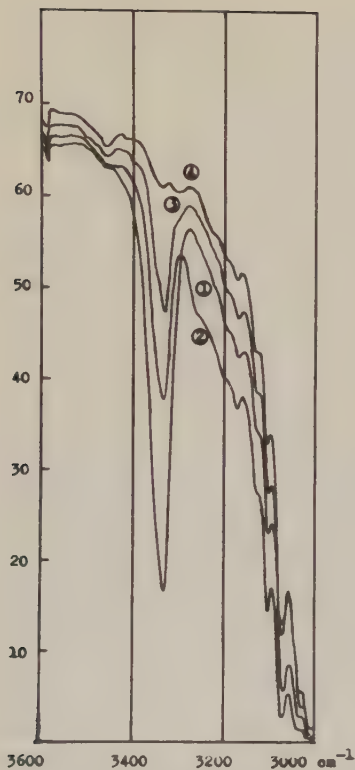


Abbildung 14a:

meso-n-Butyl-ADA

- ① frisch bereitete Lsg.
- ② 3 Tage alte Lsg.
- ③ 5 Tage alte Lsg.
- ④ 7 1/2 Tage alte Lsg.

(0,5 m in Schwefelkohlenstoff, 1 mm Schichtdicke)

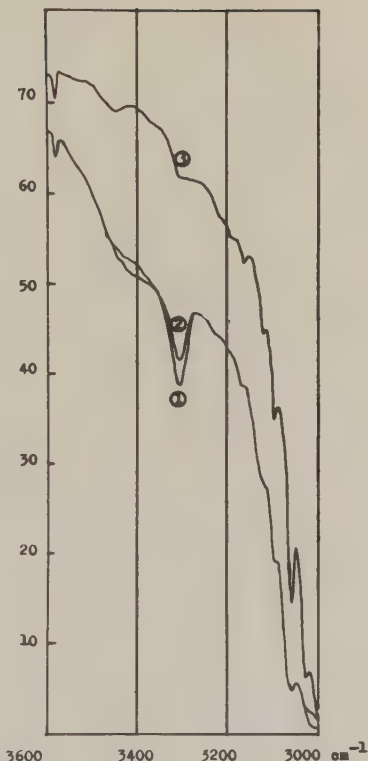


Abbildung 14b:

racem-n-Butyl-ADA

- ① frisch bereitete Lsg.
- ② nach 1/2 Stunde
- ③ nach 2 3/4 Stunden

Änderungen im NH-Schwingungsbereich von N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen nach dem Lösen in Schwefelkohlenstoff.

Faßt man die Befunde zusammen, so zeigen sich in der meso- und in der racem-Reihe unterschiedliche Ringbildungsgeschwindigkeiten, welche von der Art des Substituenten am Stickstoff und vom räumlichen Bau der Moleküle abhängen. Die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt in der Reihenfolge Isopropyl < n-Propyl < n-Butyl von links nach rechts in beiden Reihen zu. Die Racemate reagieren jeweils viel schneller als die zugehörigen meso-Verbindungen. Die geringe Intensität der NH-Banden der racemischen N-Propyl- und N-Butyl-substituierten Äthylendiamine erklärt sich durch die sofort einsetzende Reaktion, während beim N-Isopropyl-substituierten ADA die NH-Bande infolge der langsamen, sterisch behinderten Reaktion viel stärker auftritt. Sie ist sogar intensiver als die NH-Bande des meso-Analogen. Dies steht in Einklang mit den Meßergebnissen der NH-Banden in Heptan, in dem die Racemate stets intensivere Banden aufweisen. Auch in der Reihe der meso-Verbindungen findet man die gleiche Gesetzmäßigkeit bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit. Das Isopropylderivat reagiert überhaupt nicht, und n-Propyl-ADA braucht längere Zeit als n-Butyl-ADA, um die gleiche Intensitätsverminderung zu erreichen.

3. IR-Spektren der diastereomeren Äthylendiamine im NH-Schwingungsbereich

Infolge der beiden sekundären Aminogruppen kann es bei den diastereomeren Äthylendiaminen in Abhängigkeit von ihrem räumlichen Bau zur Ausbildung intra- und intermolekularer H-Brücken kommen. Die intramolekularen H-Brücken sind im Gegensatz zu den intermolekularen H-Brücken konzentrationsunabhängig, d.h. die ermittelte Bandenlage ist bei Vorhandensein intermolekularer H-Brücken konzentrationsabhängig (56).

Die Untersuchungen wurden wie schon vorher diejenigen mit Schwefelkohlenstoff nur bei den N-n-Propyl-, Isopropyl- und n-Butyl-substituierten Äthylendiaminen durchgeführt, da auch hier die meso-Form des N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamins in dem am besten geeigneten Lösungsmittel Heptan praktisch unlöslich ist. Aus den schlechter löslichen meso-Verbindungen ergaben sich die für jedes Diastereomerenpaar gleichen maximalen Konzentrationen beim Meßbeginn. Für die n-Propyldiastereomeren wurde der Konzentrationsbereich von 0,4 - 0,02 Mol, für die Isopropylverbindungen der von 0,23 - 0,015 Mol und für die n-Butylderivate der von 0,7 - 0,02 Mol erfaßt. Die Lage der NH-Banden der einzelnen Verbindungen ist in Tabelle 5, Seite 50 zusammengestellt. Die Ergebnisse bestätigen die von R. BRINKMANN (7) in vollem Umfang. Die Banden liegen bei allen Diastereomerenpaaren konzentrationsunabhängig bei den angegebenen Wellenzahlen. Dies läßt sich damit erklären, daß die Ausbildung intermolekularer H-Brücken sterisch behindert ist. Die Racemate weisen einmal erheblich intensivere NH-Banden als die zugehörigen meso-Verbindungen auf und zum anderen liegen ihre Wellenzahlen etwa 10 cm^{-1} niedriger als die der meso-Verbindungen. Letzteres erklärt sich durch die bei den Racematen bevorzugte cis-Ständigkeit der Aminogruppen.

V. Festlegung der Konfiguration der bei der Reduktion des 4-Methoxybenzylidenmethylamins als Nebenprodukte isolierten Imidazolidine

Die konfigurative Zuordnung der bei der Reduktion von Anisylidenmethylamin gebildeten 1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidine (XIII, XV) gelang durch Hydrolyse und Vergleich der isolierten Äthylendiamine. Zu diesem Zwecke wurden die Imidazolidine 10 Stunden mit einer Mischung aus Äthanol und konzentrierter Salzsäure (2:1 Vol. Tle.) unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Alkalisieren und Ausschütteln mit Chloroform erfolgte die Isolierung der Rohbasen.

Da Verbindung XIII bei der Hydrolyse mit Salzsäure (s.S.20) kein meso-ÄDA (XI) gebildet hatte, diente das Verteilungssystem, welches die Abtrennung von racem-ÄDA (XII) ermöglicht (vgl. Abb. 3, S.22), zur Prüfung des Hydrolyseproduktes von XIII. Bei einem 24stufigen CRAIG-Grundprozeß unter Verwendung von Ligroin/Methanol/Puffer pH = 3,4 (40:12:28 Vol. Tle.) als Verteilungssystem kam es zur Auftrennung in zwei Komponenten (s. Abb. 15). In den Elementen 0-5, mit einem Maximum über Null, befindet sich das nicht hydrolysierte Imidazolidin. Der Verteilungskoeffizient des

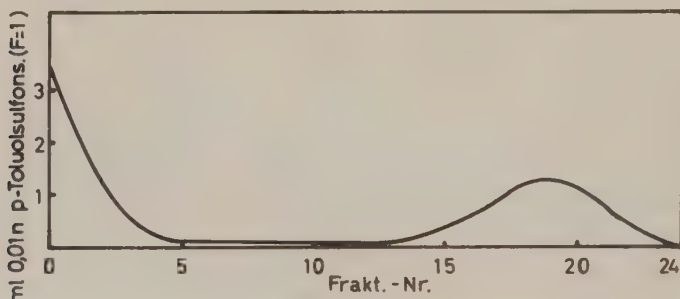


Abbildung 15: Auftrennung des Hydrolyseproduktes von Imidazolidin XIII

Hydrolyseprodukte vorgelegt:	50 mg
Verteilungsverfahren:	24stufiger CRAIG-Grundprozeß
Lösungsmittelsystem:	Ligroin/Methanol/Puffer pH = 3,4 (40:12:28 Vol.Tle.)
Volumina der Phasen:	Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml
Volumenverhältnis:	$V = 1,0 = \frac{V_{\text{Oberphase}}}{V_{\text{Unterphase}}}$

reinen Imidazolidinhydrochlorids (XIII) stimmt mit dem aus der Kurve ermittelten gut überein ($K = 0,04$). Bei der zweiten Komponente handelt es sich eindeutig um entstandenes racem-ÄDA (XII), das Maximum dieser Komponente liegt wie erwartet über Element 19 (vgl. Abb. 3, S. 22).

Demnach handelt es sich bei XIII um racem-1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidinhydrochlorid.

Analog wurde bei dem Imidazolidin XV verfahren, indem das Hydrolyseprodukt im zur Identifizierung des zu erwartenden meso-ÄDA geeigneten Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.) einem 24stufigen CRAIG-Grundprozeß bei $V = 1$ und $t = 20^\circ$ unterworfen wurde. Auch hier fand eine Auftrennung in zwei Komponenten statt (s. Abb. 16). Bei der in den

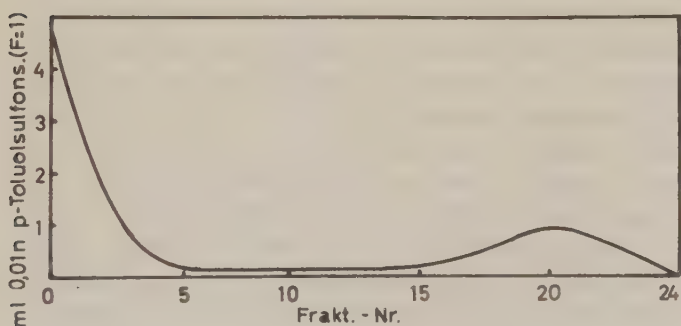


Abbildung 16: Auftrennung des Hydrolyseproduktes von Imidazolidin XV

Hydrolyseprodukt vorgelegt:	46 mg
Verteilungsverfahren:	24stufiger CRAIG-Grundprozeß
Lösungsmittelsystem:	Chloroform/Methanol/2%ige Salzsäure (40:12:28 Vol. Tle.)
Volumina der Phasen:	Oberphase 10 ml, Unterphase 10 ml
Volumenverhältnis:	$V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Elementen 0-4 vorgefundenen Substanz handelt es sich ebenfalls um nicht gespaltenes Imidazolidin. In den Elementen 14-23 mit einem Maximum über Element 19 befindet sich meso-ÄDA (XI), bewiesen durch die praktische Übereinstimmung der Maxima dieser beiden Verteilungskurven. Der Unterschied von

zwei Elementen im Maximum erklärt sich dadurch, daß aus Abb. 1 (s.S. 16) nur das sich aus Verbindung X und XI zusammensetzende Maximum zu ersehen ist. Der experimentell nach E. HECKER (33) mit XI bestimmte Verteilungskoeffizient beträgt $K = 3,4$ und das daraus berechnete Maximum $r_{\max} = 18,8$ (vgl. Anm. **), S. 15). Somit kann man dieses Imidazolidin als meso-1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidin ansehen.

Eine weitere Untermauerung dieser Ergebnisse erhält man durch Vergleich der Verteilungskurven beider Hydrolyseprodukte. Bei in etwa gleich großen Hydrolysatvorlagen bildet sich mehr meso-ÄDA als racem-ÄDA. Die Benzolringe des Imidazolidins XV sind cis-ständig. Dadurch weist dieser Ring im Gegensatz zum Imidazolidin XIII eine höhere Ringspannung auf, da die aus der Abstoßung der raumfüllenden Phenylgruppen resultierende FITZER-Spannung die Ringspannung erhöht. Außerdem fällt auf, daß es bei der langen Hydrolysezeit von zehn Stunden in beiden Fällen nur zur teilweisen Spaltung der Ringe kommt, eine Beobachtung, die H. SCHÖNENBERGER (71) auch bei den 2,4,5-Triphenylimidazolidinen machen konnte.

Ebenfalls im obigen Sinne lassen sich die unterschiedlichen Ausbeuten bei diesen Nebenreaktionen deuten. Racem-Imidazolidin (XIII) fällt in einer größeren Ausbeute als meso-Imidazolidin (XV) an, 4,6 % d.Th. und 3,3 % d.Th. bezogen auf Anisylidenmethylamin*).

*) Die quantitative Aufarbeitung des Reduktionsproduktes von Anisylidenmethylamin durch Verteilungsverfahren berechtigt zu diesem Vergleich.

C. Pharmakologischer Teil

Als Testobjekt wurde der Mäuse-Ascitestumor benutzt.

Dieser Tumor ist eine Züchtungsvariation des Ehrlich'schen Mäusecarcinoms, die 1932 erstmals (53) durch ip. Verimpfung von Tumorbrei des Ehrlich'schen Mäusecarcinoms gewonnen wurde. Die Tumorzellen wachsen größtenteils frei in der Ascitesflüssigkeit, z.T. aber auch infiltrativ in inneren Organen. Ein wesentlicher Vorteil des Ascitestumors liegt in seiner einfachen Impftechnik und seinem praktisch 100%igen Angehen. Weiter erwähnenswert ist seine Eigenschaft schnell zu wachsen, so daß bereits nach wenigen Wochen alle Versuchstiere zugrunde gehen. Zur Beurteilung des Tumorstadiums und damit auch der Wirksamkeit einer Substanz wurde die Tagesgewichtskurve, in besonderem Maße jedoch die mittlere Lebensdauer bzw. das Überleben herangezogen. Die Prüfung der in dieser Arbeit hergestellten Verbindungen auf ihre antineoplastische Wirkung erfolgte in Anlehnung an H. LETTRE (50) nach folgender Versuchstechnik: Von einer Maus mit etwa 7-8 Tage altem Ascitestumor (ca. 8,0 ml Ascites) werden durchschnittlich 30-35 Tiere ip. mit je 0,2 ml Ascitesflüssigkeit beimpft.

Ein Käfig mit 5 Tieren ohne Behandlung dient als Kontrolle, die übrigen Tiere werden mit maximal verträglichen Dosen der zu untersuchenden Verbindungen behandelt (5 Tiere/Verbindung).

Die Injektionen erfolgen an 5 aufeinander folgenden Tagen, beginnend 2 Stunden nach der Überimpfung. Die Tiere werden täglich zur gleichen Zeit gewogen. Die Dosis letalis (DL_{100}) ermittelt man durch ip. Injektion und einmalige Applikation wässriger Lösungen bzw. Suspensionen. Die Beobachtungszeit beträgt 3 Wochen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 Seite 64 zusammengestellt. In ihr befinden sich als Vertreter der am

Tabelle 6: DL₁₀₀ für Mäuse (♂ NMRI; Annäherungswerte) von 20-25 g Körpergewicht bei ip. Injektion und einmaliger Applikation in mg/kg

Kurzbezeichnungen der getesteten Hydrochloride	Laufende Nr. des experimentellen Teils	DL ₁₀₀ ip.
meso-CH ₃ -OCH ₃ -HCl	II 1 b	100
racem-CH ₃ -OCH ₃ -HCl	II 1 c	200
meso-n-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	II 2 b	200
racem-n-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	II 2 c	200
meso-i-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	II 3 b	200
racem-i-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	II 3 c	200
meso-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	II 4 b	200
racem-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	II 4 c	200
meso-CH ₃ -OH-HCl	VI 1	400
racem-CH ₃ -OH-HCl	VI 2	650
meso-n-C ₃ H ₇ -OH-HCl	VI 3	430
racem-n-C ₃ H ₇ -OH-HCl	VI 4	210
meso-i-C ₃ H ₇ -OH-HCl	VI 5	370
racem-i-C ₃ H ₇ -OH-HCl	VI 6	210
meso-n-C ₄ H ₉ -OH-HCl	VI 7	430
racem-n-C ₄ H ₉ -OH-HCl	VI 8	240
Imidazol-OCH ₃ -HCl	V 1	620 *)
2-CH ₃ -Imidazol-OCH ₃ -HCl	V 2	650 *)
2-C ₆ H ₅ -Imidazol-OCH ₃ -HCl	V 3	220 *)
Imidazol-OH-HCl	VI 9	385 *)
2-CH ₃ -Imidazol-OH-HCl	VI 10	950 *)
2-C ₆ H ₅ -Imidazol-OH-HCl	VI 11	1250 *)
racem-n-C ₄ H ₉ -Diphenyl-ÄDA-HCl	-	230
α-Phenyl-β-(4-methoxyphenyl)-äthylaminhydrochlorid	-	200

*) Diese Verbindungen konnten wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit nur als Suspension (32) verabreicht werden.

Benzolring unsubstituierten Verbindungen das racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -diphenyläthylendiamin und ferner α -Phenyl- β -(4-methoxyphenyl)-äthylamin *) als Vergleichssubstanz, da diese nach H. LETTRE (50) mit 4 γ /ml zellteilungshemmende Wirkung am Fibroblasten besitzt und da sie gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit den methoxylierten Diphenyläthylendiaminen aufweist.

Aus der letalen Dosis wurde die maximal verträgliche ermittelt.

Die Imidazolderivate konnten in den notwendigen Konzentrationen wegen ihrer geringen Wasserlöslichkeit nicht in dieser Form injiziert werden. Der Zusatz einer der gebräuchlichen Lösungsvermittler wie 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol oder Glykofurol erwies sich als ungeeignet infolge der hohen erforderlichen Konzentration (> 50 %), die zu Nebenwirkungen führte.

Es gelang nicht, diese Verbindungen durch Sulfonierung am N-Atom 1 mit N-Pyridiniumsulfonsäure nach P. BAUMGARTEN (2,3) und nach R. WEIDENHAGEN (81), der auf diese Weise Imidazole sulfoniert hatte, wasserlöslich zu machen. Variation der Versuchsbedingungen (44) durch Sulfonierung mit dem Dioxan-Schwefeltrioxid-Addukt und mit α -Picolin-Schwefeltrioxid-Addukten führte zwar zur Sulfonierung, die Elementaranalysen zeigten aber, daß der Imidazolring aufgespalten wurde.

Die Imidazolderivate wurden daher als Suspension verabreicht. Die Herstellung dieser Zubereitungen erfolgte unter Verwendung einer 2,5igen Lösung von Carboxymethylcellulose mit 0,5 % Cremophor EL^R als Emulgator (32).

Die Ergebnisse der Versuche zeigen, daß die Verbindungsklasse der Diphenyläthylendiamine gegenüber dem Ehrlich'schen Mäuse-Ascitestumor eine cytostatische Wirkung aufweist. Mit folgenden Verbindungen konnte eine verlängerte Lebensdauer gegenüber den Kontrolltieren erreicht werden:

*) Zur Herstellung s. H. LETTRE (51)

racem-n-Propyl-OH-HCl (Abb. 23)
meso-Isopropyl-OH-HCl (Abb. 24)
meso-Isopropyl-OCH₃-HCl (Abb. 18).

Heilungen^{*)} wurden erzielt mit:

meso-n-C₄H₉-OCH₃-HCl (Abb. 19)
racem-n-C₄H₉-OCH₃-HCl (Abb. 19).

In der Klasse der 4,5-Diphenylimidazole ließ sich lediglich bei 2-Phenyl-4,5-di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazolhydrochlorid (Abb. 25) eine geringe Wirkung feststellen.

Die Tagesgewichtskurven der getesteten Verbindungen sind in den Abbildungen 17 bis 25 dargestellt.

Diskussion der Kurven:

1) Die von H. LETTRÉ (51) an Fibroblasten als cytostatisch erkannte Substanz α -Phenyl- β -(4-methoxyphenyl)-äthylamin erwies sich an unserem Testobjekt als unwirksam auf die Tumorentwicklung.

2) In den Versuchsgruppen tumortragender Tiere, die mit meso-i-C₃H₇-OCH₃-HCl (Abb. 18), racem-n-C₃H₇-OH-HCl (Abb. 23) und 2-Phenyl-4,5-di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazol-HCl (Abb. 25) behandelt worden waren, entwickelten sich bei mehreren Tieren jeweils an der Stichstelle (nach dem Absterben der Kontrolltiere) solide Tumoren, an welchen die Tiere zugrunde gehen. Diese Erscheinung ist für die Wirkung von Mitosegiften kennzeichnend. Dabei ist die Lebensdauer der beimpften Tiere wesentlich verlängert, terminal kommt es zur Entwicklung der Geschwülste.

3) In der Versuchsgruppe mit Substanz meso-i-C₃H₇-OH-HCl (Abb. 24) überlebt ein Teil der Versuchstiere die Kontrollen um mehr als das Doppelte der Zeit. Nach 47 Tagen sterben die Versuchstiere ohne Tumorentwicklung.

*) Als geheilt sind diejenigen Tiere zu betrachten, die den Versuch 90 Tage überlebt haben.

- 4) Im Falle des racem-n-C₄H₉-diphenyl-ADA-HCl (Abb. 22) überleben Versuchstiere ebenfalls die Kontrollen und sterben nach 27 Tagen unter toxischen Erscheinungen. Eine Reihe diastereomerer N,N'-Dialkyl- α,α' -diphenyl-äthylendiamine, deren Kurven nicht abgebildet sind, zeigten keine eindeutige Hemmwirkung auf das Tumorstadium.
- 5) Bei der Verwendung von meso-n-C₄H₉-OCH₃-HCl (Abb. 19) kam es bei einem Tier zur Heilung (Überleben mehr als 90 Tage).
- 6) Racem-n-C₄H₉-OCH₃-HCl (Abb. 19, 22 und 25) ergibt bei 4 Versuchen unterschiedliche Ergebnisse. In drei Fällen überleben ein Tier bzw. zwei und drei Tiere bis zur Heilung, in einem weiteren Versuchsansatz (Abb. 22) zeigt sich keine Wirkung. Diese Erscheinung findet sich gelegentlich bei schwach cytostatisch wirksamen Substanzen in der Form, daß die Heilungsquoten unregelmäßig werden.

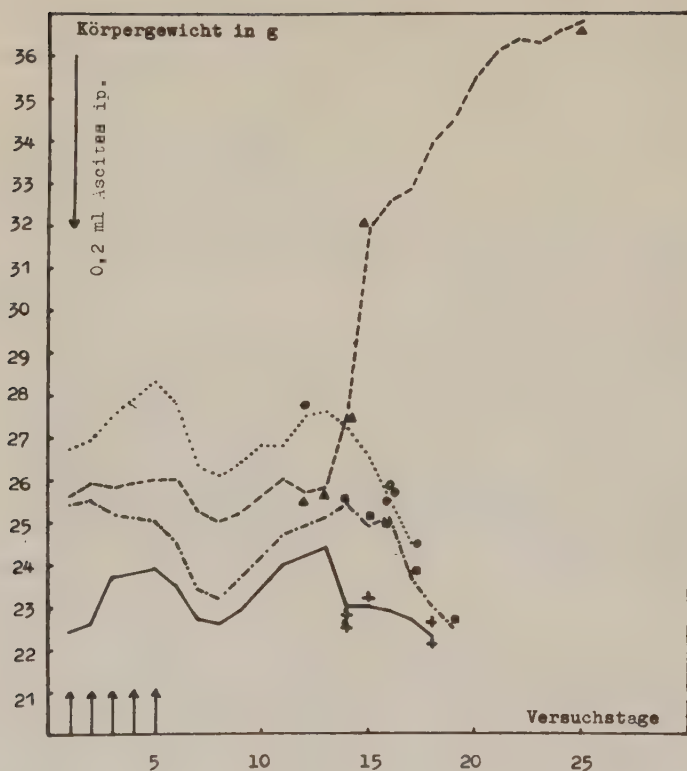


Abbildung 17: Prüfung verschiedener ADA-Derivate auf cyto-statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	15,8	+
meso-CH ₃ -OCH ₃ -HCl	5 x 38,8	15,8	Δ
racem-CH ₃ -OCH ₃ -HCl	5 x 18,2	15,4	o
meso-n-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	5 x 19,8	16,2	■

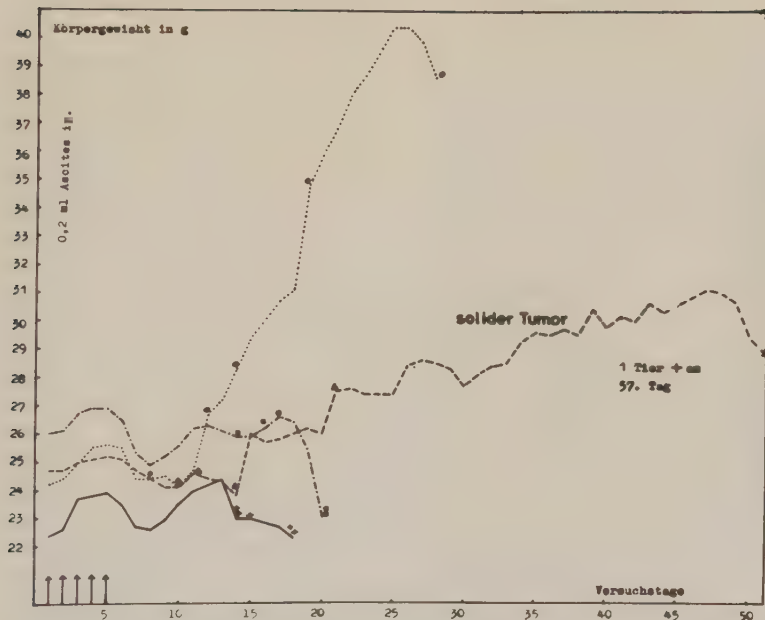


Abbildung 18: Prüfung verschiedener ADA-Derivate auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
racem-n-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	5 x 19	17,4	■
meso-1-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	5 x 20	22,6	△
racem-1-C ₃ H ₇ -OCH ₃ -HCl	5 x 20	16,2	○
Kontrolle	-	15,8	+

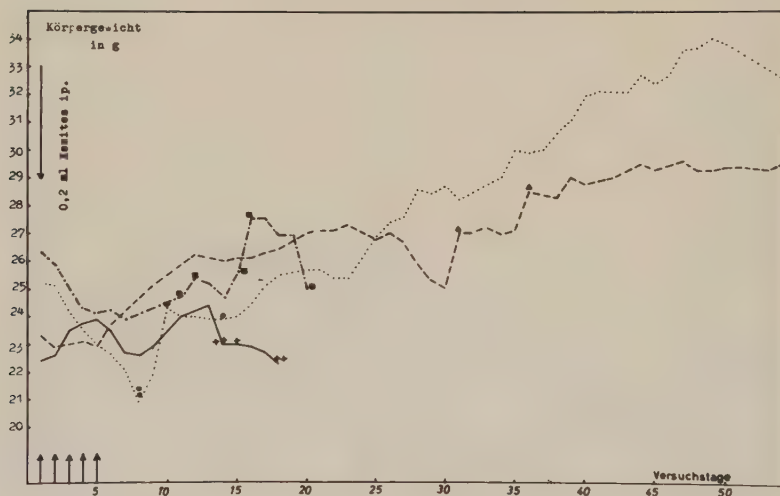


Abbildung 19: Prüfung verschiedener ADA-Derivate auf cyto-statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	15,8	+
meso-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	5 x 20,7	-	o
racem-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	5 x 21,7	-	Δ
Imidazol-OCH ₃ -HCl	5 x 68,2	14,8	■

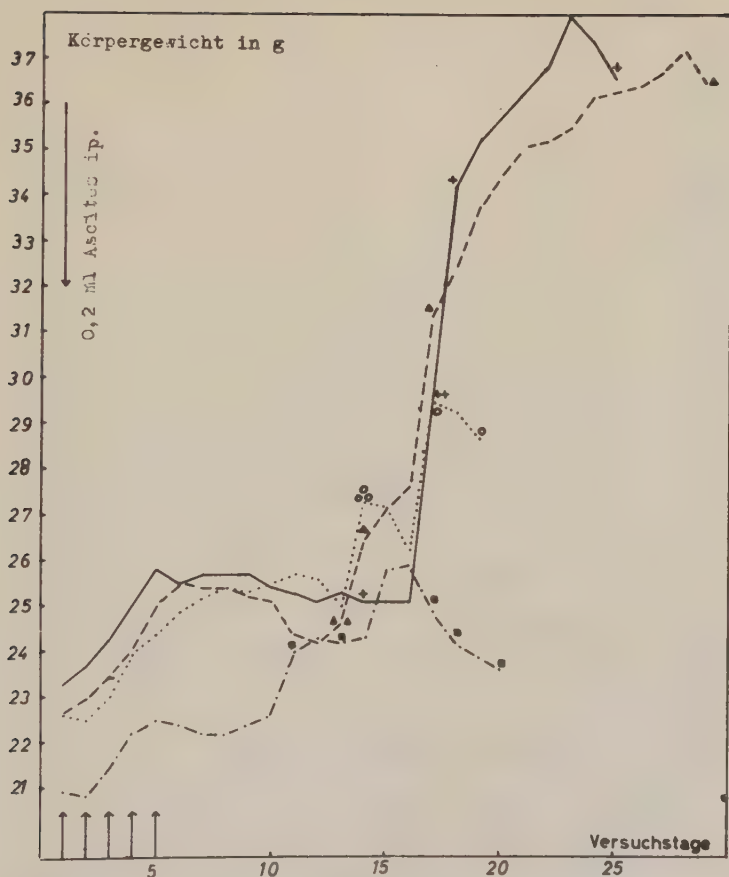


Abbildung 20: Prüfung verschiedener Verbindungen auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	18,2	+
meso-CH ₃ -OH-HCl	5 x 42,4	17,2	△
racem-CH ₃ -OH-HCl	5 x 43,0	15,6	○
Imidazol-OH-HCl	5 x 46,4	15,8	■

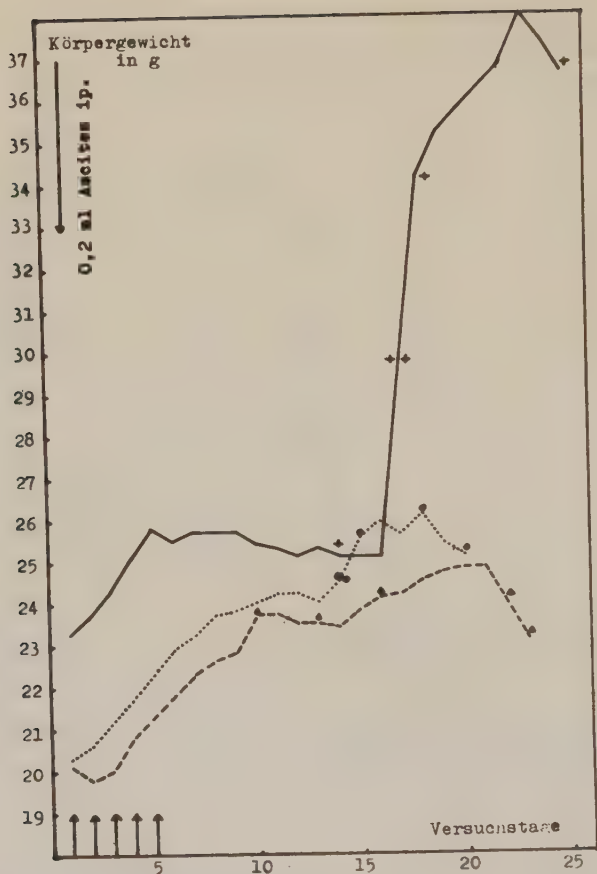


Abbildung 21: Prüfung verschiedener ADA-Derivate auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	18,2	+
meso-n-C ₄ H ₉ -OH-HCl	5 x 49,1	14,8	Δ
racem-n-C ₄ H ₉ -OH-HCl	5 x 23,6	16,2	○

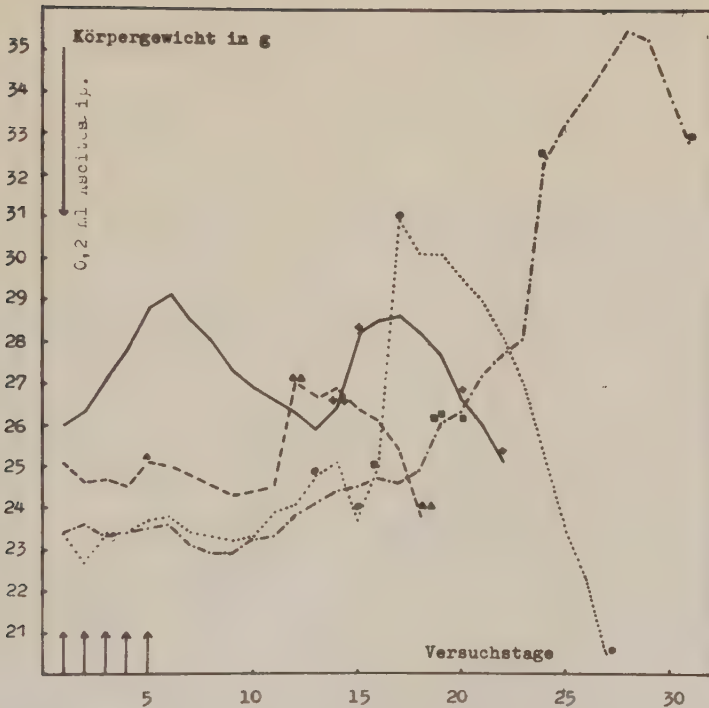


Abbildung 22: Prüfung verschiedener Verbindungen auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	17,0	+
2-C ₆ H ₅ -Imidazol- OCH ₃ -HCl	5 x 20,4	15,0 *)	Δ
racem-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	5 x 21,3	22,6	■
racem-n-C ₄ H ₉ -Diphenyl- ADA-HCl	5 x 21,5	17,6	○

*) nur von 4 Tieren

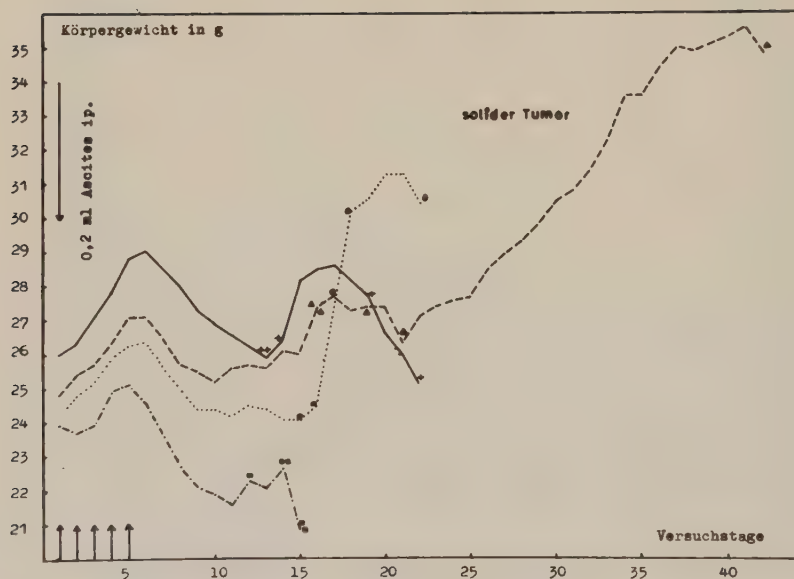


Abbildung 23: Prüfung verschiedener Verbindungen auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	17,0	+
meso-n-C ₃ H ₇ -OH-HCl	5 x 39,7	17,6	○
racem-n-C ₃ H ₇ -OH-HCl	5 x 19,4	22,8	△
2-CH ₃ -Imidazol-OH-HCl	5 x 123,5	14,0	■

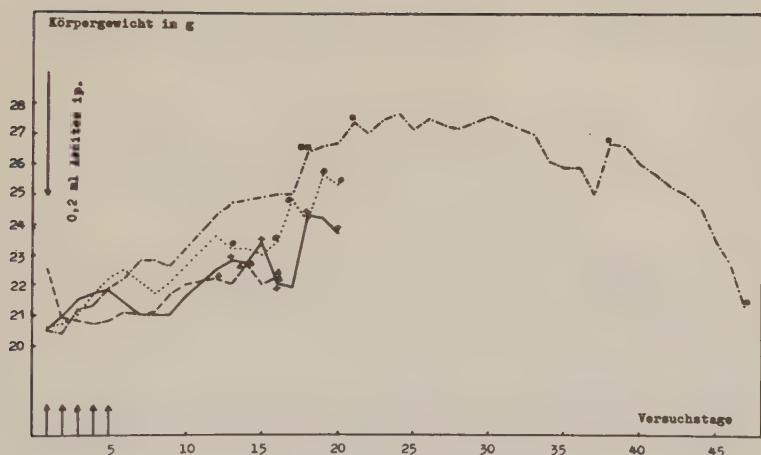


Abbildung 24: Prüfung verschiedener Verbindungen auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	-	16,4	+
meso- $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-OH-HCl}$	5 x 47,5	--	■
racem- $i\text{-C}_3\text{H}_7\text{-OH-HCl}$	5 x 23,6	17,0	○
2- $\text{CH}_3\text{-Imidazol-}$ $\text{OCH}_3\text{-HCl}$	1 x 66,4 4 x 36,1	14,4	△

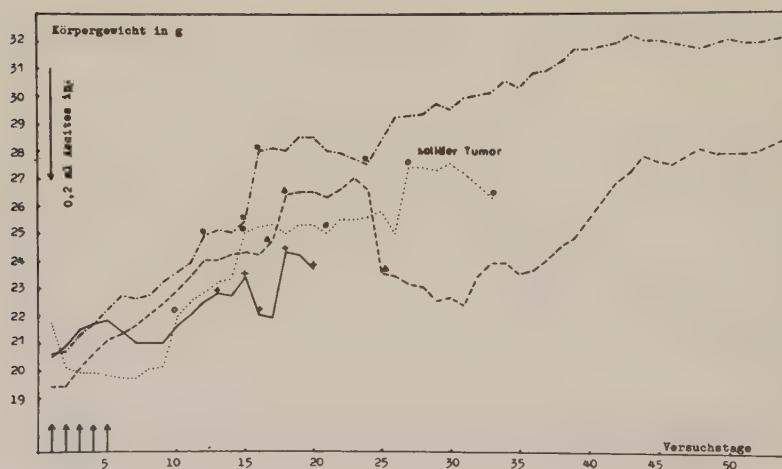


Abbildung 25: Prüfung verschiedener Verbindungen auf cyto-
statische Wirkung am Mäuse-Ascitestumor

Verbindung	Dosis mg/kg	Mittlere Lebens- dauer in Tagen	gestorben
Kontrolle	—	16,4	+
racem-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	5 x 11,8	—	■
racem-n-C ₄ H ₉ -OCH ₃ -HCl	5 x 6,2	—	△
2-C ₆ H ₅ -Imidazol-OH-HCl	1 x 230	20,4	○
	4 x 125		

D. Experimenteller Teil

I. Herstellung der Anisylidenalkylamine

Normalansatz:

Je 0,7 Mol frisch dest. Anisaldehyd und je 0,7 Mol Alkylamin werden langsam unter Schütteln und Kühlen miteinander versetzt. Anschließend trennt man das dabei entstehende Wasser im Scheidetrichter ab, trocknet die Schiffische Base mit Natriumsulfat, filtriert und destilliert im Wasserstrahlvakuum.

1. Anisylidenmethylanilin $C_9H_{11}NO$ (149,2)

Ausbeute: 92,5 g = 88 % d.Th., $Kp_{14} = 117^\circ$

Ber. N 9,38 Gef. N 9,27

2. Anisyliden-n-propylanilin $C_{11}H_{15}NO$ (177,2)

Ausbeute: 111 g = 90 % d.Th., $Kp_{11} = 122-123^\circ$

Ber. N 7,90 Gef. N 7,71

3. Anisylidenisopropylanilin $C_{11}H_{15}NO$ (177,2)

Ausbeute: 115 g = 93 % d.Th., $Kp_{11} = 122^\circ$

Ber. N 7,90 Gef. 7,83

4. Anisyliden-n-butylanilin $C_{12}H_{17}NO$ (191,2)

Ausbeute: 127 g = 95 % d.Th., $Kp_{11} = 145 - 146^\circ$

Ber. N 7,33 Gef. N 7,54

II. Reduktion Schiffischer Basen mit aktiviertem Aluminium

Normalansatz:

600 ml Äthanol werden mit 1,8 g-Atom Aluminiumfolie und 4,8 g $HgCl_2$ bis zur deutlichen Wasserstoffentwicklung am Wasserbad erwärmt, mit 600 ml Toluol und anschließend mit 0,6 Mol Schiffischer Base versetzt. Da die Reaktion stark

exotherm verläuft, führt man sie bei einer 80° nicht übersteigenden Temperatur durch. Nach beendeter Reduktion wird alkalisiert (600 ml NaOH, 15 %), mit Wasser verdünnt (600 ml), die Toluolphase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Toluol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der vereinigten Toluolphasen mit Natriumsulfat, filtriert und destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab. Die zähflüssigen Basenrückstände werden in die Hydrochloride übergeführt und durch geeignete Verteilungsverfahren in ihre Komponenten aufgetrennt, die sich als Hydrochloride aus passenden Lösungsmitteln, meist Methanol/Äther, umkristallisieren lassen. Im einzelnen kamen folgende Schiffsche Basen zur Reduktion:

1. Anisylidenmethylamin

a) 4-Methoxybenzylmethylaminhydrochlorid

Ausbeute: 25,7 g = 22,8 % d.Th.

$F_{HCl} = 175-176^{\circ}$ $Kp_{10} (Base) = 105-108^{\circ}$

b) meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid

Ausbeute : 42,9 g = 38,3 % d.Th.

$F_{HCl} = 255-256^{\circ}$ $F_{Base} = 145^{\circ}$

$C_{18}H_{24}H_2O_2 \cdot 2 HCl$ (373,3) Ber. C 57,91 H 7,02 N 7,51
Gef. C 57,46 H 6,84 N 7,25
Ber. Cl 19,03 Gef. 19,1

c) racem-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid

Ausbeute: 18,7 g = 16,7 % d.Th.

$F_{HCl} = 213-216^{\circ}$ $F_{Base} = 98-100^{\circ}$

$C_{18}H_{24}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (373,3)

Ber. C 57,91 H 7,02 N 7,51 O 8,58 Cl 19,03
Gef. C 58,68 H 7,22 N 7,09 O 8,53 Cl 19,15

d) racem-1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidinhydrochlorid

Ausbeute: 4,2 g = 4,6 % d.Th.

$F_{HCl} = 198-200^{\circ}$

$C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl$ (455,0)

Ber. C 68,7 H 6,83 N 6,12 CH_3O 20,35 Cl 7,76

Gef. C 66,77 H 6,51 N 5,9 CH_3O 20,2 Cl 8,18

e) meso-1,3-Dimethyl-2,4,5-tri-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidin

Ausbeute: 2,8 g = 3,3 % d.Th.

$F_{Base} = 143-145^{\circ}$

$C_{26}H_{30}N_2O_3$ (418,5)

Ber. C 74,75 H 7,18 N 6,67 O 11,43

Gef. C 74,47 H 7,74 N 6,63 O 11,50

2. Anisyliden-n-propylamin

a) 4-Methoxybenzyl-n-propylaminhydrochlorid

Ausbeute: 24,6 g = 19 % d.Th.

$F_{HCl} = 196^{\circ}$ $Kp_{11} (Base) = 129-133^{\circ}$

$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7) Ber. N 6,50 Cl 16,48

Gef. N 6,78 Cl 16,23

b) meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamindihydrochlorid

Ausbeute: 42,6 g = 33 % d.Th.

$F_{HCl} = 202-203^{\circ}$ $F_{Base} = 50-51^{\circ}$

$C_{22}H_{32}N_2O_2$ (356,5) Ber. C 74,2 H 9,05

Gef. C 74,09 H 8,78

$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (429,4)

Ber. C 61,6 H 7,98 N 6,52 Cl 16,53

Gef. C 59,79 H 8,41 N 6,33 Cl 16,65

57,93 8,36 5,9 15,2

Ber. C 56,8 H 8,23 N 6,02 Cl 15,24 (+ 2 H_2O)

c) racem-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-
äthylendiaminsdihydrochlorid

Ausbeute: 51,6 g = 40 % d.Th.

$F_{HCl} = 132-134^{\circ}$ $F_{Base} = 39-40^{\circ}$

$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (429,4)

Ber. C 61,6 H 7,98 N 6,52 Cl 16,53

Gef. C 60,0 H 8,32 N 6,35 Cl 15,72

Ber. C 59,0 H 8,33 N 6,26 Cl 15,83 (+ 1 H₂O)

3. Anisylidenisopropylamin

a) 4-Methoxybenzylisopropylaminsdihydrochlorid

Ausbeute: 15,6 g = 12,1 % d.Th.

$F_{HCl} = 176^{\circ}$ $Kp_{11} (Base) = 124-126^{\circ}$

$C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ (215,7) Ber. N 6,5 Cl 16,48

Gef. N 6,6 Cl 16,33

b) meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-
äthylendiaminsdihydrochlorid

Ausbeute: 38,8 g = 30 % d.Th.

$F_{HCl} = 248-249^{\circ}$ $F_{Base} = 117-118^{\circ}$

$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (429,4)

Ber. C 61,6 H 7,98 N 6,53 Cl 16,53

Gef. C 61,69 H 7,96 N 6,20 Cl 16,45

c) racem-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-
äthylendiaminsdihydrochlorid

Ausbeute: 54,3 g = 42 % d.Th.

$F_{HCl} = 151-153^{\circ}$ $F_{Base} = 59-60^{\circ}$

$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (429,4)

Ber. C 61,6 H 7,98 N 6,53 Cl 16,53

Gef. C 59,8 H 7,75 N 6,59 Cl 16,48

4. Anisyliden-n-butylamin

a) 4-Methoxybenzyl-n-butylaminhydrochlorid

Ausbeute: 24,8 g = 18 % d.Th.

$F_{HCl} = 197^{\circ}$ $Kp_{0,12} (Base) = 90-91^{\circ}$

$C_{12}H_{19}NO \cdot HCl$ (229,7) Ber. N 6,09 Cl 15,46

Gef. N 6,17 Cl 15,42

b) meso-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)- äthylendiamindihydrochlorid

Ausbeute: 31,6 g = 23 % d.Th.

$F_{HCl} = 130-133^{\circ}$ $F_{Base} = 57-58^{\circ}$

$C_{24}H_{36}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (457,5)

Ber. C 63,0 H 8,38 N 6,12 Cl 15,51

Gef. C 61,88 H 8,19 N 6,00 Cl 15,40

c) racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)- äthylendiamindihydrochlorid

Ausbeute: 56,3 g = 41 % d.Th.

$F_{HCl} = 110-113^{\circ}$ $F_{Base} = 28^{\circ}$

$C_{24}H_{36}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (457,5)

Ber. C 63,0 H 8,38 N 6,12 Cl 15,51

Gef. C 61,64 H 8,41 N 6,08 Cl 15,47

III. Umsetzung der meso-Äthylendiamine mit Schwefel- kohlenstoff

Bei der Konfigurationsanalyse durch Verfolgung der Ringbildungstendenz in Schwefelkohlenstoff fallen weiße grobkristalline Produkte an, wenn die Reaktion ohne dauernde Einstrahlung von IR-Energie durchgeführt wird. Man saugt die entstandenen Kristalle ab, wäscht mit trockenem Äther nach und entfernt Lösungsmittelreste im Vakuumexsiccator.

Bei diesen Produkten handelt es sich um die Salze von 2 Mol N-Dithiocarboxy-N,N'-dialkyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin und 1 Mol des entsprechenden Äthylendiamins (s.S. 47).

1. meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin und Schwefelkohlenstoff

$C_{68}H_{96}N_6O_6S_4$ (1221,7) F = 136-138°
 Ber. C 66,8 H 7,92 N 6,88 S 10,47
 Gef. C 67,06 H 7,90 N 7,15 S 10,23

2. meso-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin und Schwefelkohlenstoff

$C_{74}H_{108}N_6O_6S_4$ (1305,9) F = 132°
 Ber. C 68,1 H 8,33 N 6,44 S 9,83
 Gef. C 68,46 H 8,17 N 6,51 S 9,54

Werden diese Versuche bei Einstrahlung von IR-Energie durchgeführt, so verschwindet die NH-Bande (s.S. 52, 57). Das Produkt, welches sich bei der Reaktion von meso-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin mit Schwefelkohlenstoff im Laufe von 8 Tagen gebildet hatte, wurde nach Entfernen harziger Schmierer mit Essigester isoliert. Die so erhaltene Substanz schmilzt bei 95-106°. Da nur geringe Mengen zur Verfügung standen, erfolgte die Elementaranalyse ohne weitere Reinigung.

Für das geforderte meso-1,3-Di-n-butyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolidin(2)thion berechnen sich aus

$C_{25}H_{34}N_2O_2S$ (426,6)
 Ber. C 70,30 H 8,03 N 6,56 S 7,52
 Gef. C 69,20 H 7,74 N 6,34 S 8,03

Die Werte für das unter III 2 angegebene Salz sind oben zu ersehen.

Vergleicht man die berechneten mit den gefundenen Werten, so ergibt sich, daß nur der Schwefelgehalt wegen der genügend großen Differenz von 7,52 auf 9,83 % ein Kriterium darstellt. Der Fehler im S-Gehalt beträgt 6,5 % in Bezug auf den Ring, dagegen 18,4 % in Bezug auf das ADA-Salz der Dithiocarbamidsäure (III 2). Daraus und aus dem Verschwinden der NH-Bande folgt, daß sich weitgehend das Thioimidazolidon gebildet hat.

IV. Synthese von meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin

1. Methylierung von N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin (II 1 b)

Zu 3 g (= 0,01 Mol) N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin, hergestellt nach II 1 (s.S. 78), fügt man 15 ml 98%ige Ameisensäure und 5 ml 30%igen Formaldehyd und erhitzt die Lösung 5 Stunden am Wasserbad unter Rückflußkühlung. Nach kurzem Aufkochen und nach Zusatz von 0,02 Mol Salzsäure wird das Reaktionsprodukt im Vakuum eingedampft. Der in der Trockenpistole getrocknete Rückstand läßt sich aus Methanol/Äther umkristallisieren und nach dem Lösen in Wasser durch Zugabe von Ammoniak in die freie Base überführen.

Ausbeute_{Base}: 2,2 g = 56 % d.Th.

$F_{Base} = 163^{\circ}$ $F_{HCl} = 201-203^{\circ}$

$C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328,4) Ber. C 73,2 H 8,58 N 8,53

Gef. C 73,33 H 8,46 N 8,73

2. Methylierung von meso- α,α' -Di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin

2,5 g meso- α,α' -Di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin, über Anishydramid (XXI) und meso-Anisin (XXII) hergestellt, werden wie oben behandelt und analog aufgearbeitet.

Ausbeute_{Base}: 2,0 g = 64 % d.Th.

$F_{Base} = 162-163^{\circ}$ $F_{HCl} = 200-203^{\circ}$

Die Identität mit der nach IV 1 gewonnenen Verbindung ergab sich durch Basenmischschmelzpunkt und Verteilungskurven.

V. Darstellung von 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolen

1. 4,5-Di-(4'-methoxyphenyl)-imidazol (5)

27,2 g (= 0,1 Mol) Anisoin werden mit 40 ml Formamid (zweimal im Vakuum destilliert) 150 Minuten unter Rückflußkühlung im Ölbad bei 185-200° zum Sieden erhitzt. Anschließend gießt man die heiße Lösung in 500 ml Natronlauge (2 %), schüttelt das ausgeschiedene Imidazol mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat, befreit vom Lösungsmittel und kristallisiert aus Benzol um.

Aus den Mutterlaugen kann das Hydrochlorid durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas, Absaugen des entstandenen Niederschlags und Umkristallisieren aus Methanol/Äther gewonnen werden.

Ausbeute_(Base): 24,4 g = 87 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 186^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 133^{\circ}$

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (316,8) Ber. Cl 11,2 Gef. 11,12

2. 2-Methyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazolhydrochlorid

54 g (= 0,2 Mol) Anisil löst man in der Wärme in 400 ml gereinigtem Formamid, setzt 20 ml Acetaldehyd zu und erhitzt 3 Stunden im Ölbad bei 185-200° am Rückfluß. Durch Eingießen der heißen Lösung in 1000 ml Salzsäure (12,5 %) scheidet sich das schwer lösliche Hydrochlorid ab, welches abgesaugt, getrocknet und aus Methanol/Äther umkristallisiert wird. Die Base läßt sich aus der alkoholischen Lösung des Hydrochlorids durch Zugabe von Ammoniak und Verdünnen mit Wasser gewinnen.

Ausbeute: 34,4 g = 52 % d.Th.

$F_{\text{HCl}} = 259-265^{\circ}$ $F_{\text{Base}} = 139-142^{\circ}$

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (330,8)

Ber. C 65,3 H 5,78 N 8,46 Cl 10,72

Gef. C 65,21 H 5,75 N 8,25 Cl 10,6

3. 2-Phenyl-4,5-di-(4'-methoxyphenyl)-imidazol- hydrochlorid

40,5 g (= 0,15 Mol) Anisil werden in der Wärme in 300 ml gereinigtem Formamid gelöst, mit 20 ml Benzaldehyd versetzt und 5 Stunden im Ölbad bei $185-200^{\circ}$ unter Rückfluß erhitzt. Anschließend gießt man die Lösung in 1000 ml Natronlauge (2 %), schüttelt die ausgefallene Base wiederholt mit Chloroform aus, trocknet mit Natriumsulfat, engt die Lösung nach Filtration ein, sättigt mit Chlorwasserstoffgas und saugt das ausgefallene Hydrochlorid ab. Durch Nachwaschen mit kaltem Chloroform lassen sich gefärbte Verunreinigungen soweit entfernen, daß einmaliges Umlösen mit Äthanol zu einem reinen farblosen Pulver führt.

Die Base erhält man in Analogie zur vorherigen Synthese.

Ausbeute: 36,5 g = 61,8 % d.Th.

$F_{\text{HCl}} = 271-274^{\circ}$ $F_{\text{Base}} = 203-204^{\circ}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (392,9)

Ber. C 70,3 H 5,38 N 7,12 Cl 9,03

Gef. C 69,1 H 5,39 N 7,18 Cl 8,95

VI. Ätherspaltung der Äthylendiamin- und Imidazolderivate mit Bromwasserstoffsäure

Normalansatz:

Je 10 g Substanz (Äthylendiamin als Hydrochlorid, Imidazol als Base) werden mit 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure 2 Stunden unter Rückflußkühlung im Ölbad bei 140° erhitzt. Zur Abtrennung nicht entmethylierten Äthers löst man unter Kühlung in möglichst wenig Natronlauge (15 %), fil-

triert und säuert tropfenweise unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure an. Die schwer löslichen Hydrochloride fallen aus, werden abgesaugt, mit Aktivkohle gereinigt und nach dem Trocknen aus Methanol/Äther umkristallisiert.

Die Phenolbasen gewinnt man aus den wässrigen Lösungen der Hydrochloride durch Alkalisieren mit Ammoniak.

Je nach Bedarf (s.S. 39) erfolgte die Elementaranalyse bei den Basen oder bei den Hydrochloriden. Die Ausbeuten beziehen sich stets auf die Hydrochloride, auch dann, wenn die Salze im Chlorgehalt von dem der Dihydrochloride abweichen.

1. meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-diamin aus seinem Dimethyläther (II 1 b)

Ausbeute: 8,7 g = 94,3 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 163-164^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 224-226^{\circ}$

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272,3)

Ber. C 70,5 H 7,40 N 10,29

Gef. C 70,54 H 7,34 N 10,05

2. racem-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-diamin aus seinem Dimethyläther (II 1 c)

Ausbeute: 7,1 g = 76,9 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 152-154^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 172-174^{\circ}$

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272,3)

Ber. C 70,5 H 7,40 N 10,29

Gef. C 69,52 H 7,39 N 10,80

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (345,3) Ber. Cl 20,55 Gef. Cl 20,0

3. meso-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-
äthylendiamin aus seinem Dimethyläther (II 2 b)

Ausbeute: 8,2 g = 87,5 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 151-152^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 227-229^{\circ}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (328,4)

Ber. C 73,15 H 8,58 N 8,53

Gef. C 70,29 H 8,37 N 8,35

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (401,4) Ber. Cl 17,73 Gef. Cl 17,45

4. racem-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-
äthylendiamin aus seinem Dimethyläther (II 2 c)

Ausbeute: 7,7 g = 82,2 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 108-109^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 176-178^{\circ}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (401,4)

Ber. C 59,80 H 7,54 N 6,98 O 7,97 Cl 17,73

Gef. C 59,36 H 7,47 N 6,97 O 8,27 Cl 17,83

5. meso-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-
äthylendiamin aus seinem Dimethyläther (II 3 b)

Ausbeute: 8,5 g = 90,7 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 172-173^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 172-174^{\circ}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (328,4)

Ber. C 73,15 H 8,58 N 8,53

Gef. C 73,17 H 8,68 N 8,69

6. racem-N,N'-Diisopropyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-
äthylendiamin aus seinem Dimethyläther (II 3 c)

Ausbeute: 7,7 g = 82,2 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 146-148^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 181-184^{\circ}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (328,4)

Ber. C 73,15 H 8,58 N 8,53

Gef. C 73,30 H 8,79 N 8,56

7. meso-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-
diamin aus seinem Dimethyläther (II 4 b)

Ausbeute: 8,8 g = 82 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 137-139^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 222-224^{\circ}$

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ (356,5)

Ber. C 74,20 H 9,05 N 7,86

Gef. C 71,56 H 9,04 N 7,64

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (429,4) Ber. Cl 16,52 Gef. Cl 16,39

8. racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-
diamin aus seinem Dimethyläther (II 4 c)

Ausbeute: 8,6 g = 80,6 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 107-108^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 172-173^{\circ}$

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2 \text{HCl}$ (429,4)

Ber. C 61,40 H 7,97 N 6,52 O 7,46 Cl 16,52

Gef. C 60,44 H 8,12 N 6,55 O 7,62 Cl 16,33

9. 4,5-Di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazol aus seinem Dimethyl-
äther (V 1)

Ausbeute: 9,1 g = 88,4 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 319-325^{\circ}$ (Zers.) $F_{\text{HCl}} = 154-156^{\circ}$

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (252,3)

Ber. C 71,40 H 4,80 N 11,10

Gef. C 70,49 H 4,99 N 11,15

10. 2-Methyl-4,5-di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazol aus seinem
Dimethyläther (V 2)

Ausbeute: 9,4 g = 91,4 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 308-311^{\circ}$ (Zers.) $F_{\text{HCl}} = 304-310^{\circ}$ (Zers.)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (266,3)

Ber. C 72,15 H 5,31 N 10,52

Gef. C 71,61 H 5,66 N 10,57

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ (302,7)

Ber. C 63,30 H 4,98 N 9,24 Cl 11,72

Gef. C 62,98 H 5,05 N 9,01 Cl 11,56

11. 2-Phenyl-4,5-di-(4'-hydroxyphenyl)-imidazol aus seinem Dimethyläther (V 3)

Ausbeute: 9,6 g = 89,4 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 300-305^{\circ}$ (Zers.) $F_{\text{HCl}} = 315-318^{\circ}$ (Zers.)

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ (382,8)

Ber. C 65,8 H 5,0 N 7,31 Cl 9,26

Gef. C 64,93 H 5,19 N 7,43 Cl 9,5

7,06

VII. Ätherspaltung einiger ADA-Derivate mit Aluminiumbromid in Benzol

Normalansatz:

0,01 Mol Base werden in 20 ml Benzol, nötigenfalls in der Wärme, gelöst und mit 10,7 g (= 0,04 Mol) Aluminiumbromid in 45 ml Benzol versetzt. Nach zweistündigem Kochen unter Rückflußkühlung arbeitet man das Reaktionsprodukt, welches sich als feste Substanz an der Kolbenwand abgeschieden hat, folgendermaßen auf: Man löst in der Kälte mit 50 ml Natronlauge (15 %), filtriert von ungelöster Ausgangssubstanz ab und säuert tropfenweise unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure an. Die schwer löslichen Hydrochloride fallen aus, werden abgesaugt, im Vakuum getrocknet, in trockenem Methanol gelöst, filtriert und unter Zusatz von Äther umkristallisiert.

1. meso-N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-diamin aus seinem Dimethyläther (II 1 b)

Ausbeute: 3,2 g = 95,5 % d.Th.

$F_{\text{Base}} = 163-164^{\circ}$ $F_{\text{HCl}} = 227-229^{\circ}$

Die Identität mit der nach VI 1 dargestellten Verbindung ergab sich durch Basenmischschmelzpunkt, der keine Depression aufwies.

2. racem-N,N'-Di-n-propyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylen-
diamin aus seinem Dimethyläther (II 2 c)

Ausbeute: 3,7 g = 91,5 % d.Th.

$F_{HCl} = 178-179^{\circ}$

$C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot 2 HCl + 2 H_2O$ (437,4)

Ber. C 54,85 H 7,84 N 6,40 Cl 16,23

Gef. C 55,31 H 7,75 N 6,43 Cl 16,36

Das Dihydrochlorid wurde vor der Analyse nicht quantitativ getrocknet und nahm 2 Mol Wasser auf. Der Chlorwert betrug nach dem Trocknen 17,58 %, der theoretische Chlorwert ist 17,73 %.

3. racem-N,N'-Di-n-butyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthyl-
lendiamin aus seinem Dimethyläther (II 4 c)

Ausbeute: 4 g = 93 % d.Th.

$F_{HCl} = 171-173^{\circ}$

$C_{22}H_{32}N_2O_2 \cdot 2 HCl$ (429,4)

Ber. C 61,40 H 7,97 N 6,52 O 7,46 Cl 16,52

Gef. C 60,59 H 7,95 N 6,65 O 7,73 Cl 16,38

VIII. Anmerkungen zum experimentellen Teil

Die Schmelzpunkte wurden an einem Heiztischmikroskop nach KOFLER bestimmt.

Zum Messen der pH-Werte der benötigten Pufferlösungen diente nach ihrer Sättigung mit den jeweiligen Lösungsmittelsystempartnern eine Glaselektrode^{*)}. Im sauren Bereich kamen der Citronensäure-Diphosphat-Puffer nach MC.ILVAINE^{**)}, im alkalischen der Borax-Biphosphat-Puffer nach KOLTHOFF^{**)} zur Anwendung.

^{*)} pH-Meter von Fa. L. Püsl, München.

^{**)} Siehe J.D'ANS und E. LAX (16), Taschenbuch für Chemiker und Physiker.

Die Bestimmung der Verteilungskoeffizienten erfolgte nach E. HECKER (33).

Die 24stufigen CRAIG-Verteilungen wurden mit einer Batterie nach E. HECKER (34) mit einem Fassungsvermögen von 10 ml Unterphase, die 96stufigen Verteilungen und die 196stufige Verteilung mit der automatischen Apparatur nach F.A. v. METZSCH (55) durchgeführt (25 ml Unterphase).

Die jeweiligen Aminmengen in den einzelnen Elementen ließen sich durch Titration mit 0,01 n p-Toluolsulfonsäure in chloroformischen Lösungen ermitteln (Dimethylaminoazobenzol als Indikator). Dieses Verfahren haben R. DIETZEL und W. PAUL (19) zur aminometrischen Bestimmung von Alkaloiden angewendet.

Die beschriebenen Messungen im IR-Bereich erfolgten mit einem Beckman IR-7-Gerät mit Natriumchlorid-Optik bei folgenden Einstellungen: Doppelstrahl, Nernststift 0,6 Amp., Papiervorschub 20 oder 40 $\text{cm}^{-1}/\text{min.}$ und Verstärkung 1,7 %. Die Konzentrationen und Schichtdicken wechselten nach Bedarf und sind aus den Legenden der betreffenden Abbildungen zu ersehen. Kompensation der Lösungsmittelabsorption fand nicht statt. Um Fehlschlüsse zu vermeiden, wurden die Spektren der benutzten Lösungsmittel (Schwefelkohlenstoff p.a. und n-Heptan) in den untersuchten Wellenbereichen aufgenommen. Die angegebenen Wellenzahlen sind als $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ genau zu betrachten.

Für die UV-Messungen kam ein Spektralphotometer Zeiss Opton M 4 Q zur Anwendung.

E. Zusammenfassung

Die erhöhte Wasserstoffionenkonzentration im Krebsgewebe ermöglicht die Anreicherung organischer Basen in den maligne entarteten Zellen. Eine derartige, unterschiedliche Verteilung äußert sich bei cytotatischen Basen in einer bevorzugten Wirkung gegenüber der Krebszelle. Nach diesen Gesichtspunkten wurde versucht, aus dem Cytostatikum 3,4-Di-(4-hydroxyphenyl)-hexan durch Austausch der C-Atome 2 und 4 in der Hexankette durch Stickstoff ein Tumorchemotherapeutikum zu entwickeln, das eine ausreichende therapeutische Breite aufweist. Die biologische Prüfung der diastereomeren N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine, Homologer dieser Verbindung, der jeweils zugehörigen Methyläther und strukturell verwandter Imidazole ergab eine cytotatische Wirkung gegenüber dem Ehrlich'schen Mäuse-Ascitestumor.

Die Synthese der homologen N,N'-Dialkyl- α,α' -di-(4-hydroxyphenyl)-äthylendiamine gelang durch dimerisierende Reduktion der 4-Methoxybenzylidenalkylamine mit aktiviertem Aluminium. Die dabei anfallenden Diastereomerengemische wurden durch CRAIG-Verteilung getrennt und die reinen Methyläther zu den entsprechenden Aminophenolen gespalten. Dieser Umweg mußte beschritten werden, da die Reduktion des 4-Hydroxybenzylidenmethylamins zu harzigen Produkten führte.

Die Synthese der N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamine verläuft unter Bildung von Nebenprodukten, welche die Reinigung der racem-Form erschweren. Aus dem Syntheserohgemisch wurden durch multiplikative Verteilung fünf Basen isoliert und ihre Struktur aufgeklärt.

Die konfigurative Zuordnung der Diphenyläthylendiamine erfolgte durch Vergleich der Schmelzpunkte, der Verteilungskoeffizienten und durch die unterschiedliche Ringbildungstendenz der diastereomeren Diphenyläthylendiamine

mit Schwefelkohlenstoff zu den entsprechenden Thioimidazolidonen. Bei den N,N'-Dimethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiaminen wurde die Konfiguration durch Vergleich mit authentischem, auf anderem Wege dargestelltem meso-N,N,N',N'-Tetramethyl- α,α' -di-(4-methoxyphenyl)-äthylendiamin festgelegt.

F. Literaturverzeichnis

1. van Alphen, J., Recueil Trav.chim.Pays-Bas
48, 1112 (1929)
2. Baumgarten, P., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.
171, 62 (1927)
3. Baumgarten, P., J. Marg- Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.
graff, E. Dammann, 209, 145 (1932)
4. Bertagnini, C., Liebigs Ann.Chem. 88, 127 (1853)
5. Bredereck, H., und Chem.Ber. 86, 88 (1953)
G. Theilig,
6. Bredereck, H., R. Gomp- Chem.Ber. 92, 338 (1959)
per und D. Hayer,
7. Brinkmann, R., Dissertation, Universität München 1964
8. Büchi, J., Grundlagen der Arzneimittelforschung
und der synthetischen Arzneimittel,
Birkhäuser-Verlag, Basel 1963,
S. 442
9. Büchi, J., idem, S. 123-134, 562, 566
10. Burger, A., Medicinal Chemistry, Vol. I, In-
terscience Publ. Inc., New York
1951, S. 36-50
11. Carlisle, C.H. und J.chem.Soc. [London], 6 (1941)
D. Growfoot,
12. Chatt, J., L.A. Dun- J.chem.Soc. [London], 4461 (1955)
canson und L.M. Venzani,
13. Clarke, H.T., H.B. Gil- J.Amer.chem.Soc. 55, 4571 (1933)
lespie und S.Z. Weiss-
haus,
14. Cromwell, N.H. und J.Amer.chem.Soc. 67, 1658 (1945)
H. Hoeksema,
15. Danielli, J.F. et al., Surface Phenomena in Chemistry and
Biology, Pergamon Press, London
1958, S. 246
16. D'Ans, J. und E. Lax, Taschenbuch für Chemiker und Phy-
siker; Berlin 1949, S. 1592, 1593
17. Davson, H. und The Permeability of natural Mem-
J. F. Danielli, branes, 2nd Ed. University Press,
Cambridge 1952
18. Dietrich, L.S., Cancer Res. 21, 502 (1961)

19. Dietzel R. und W. Paul, Arch.Pharmaz. 273, 507 (1935)
276, 408 (1938)
20. Donia, R.A., J.A. Shotton, J.org.Chemistry 14, 946(1949)
L.O. Bentz und G.E.P.
Smith jun.,
21. Druckrey, H., Dtsch.med.Wschr. 77, 1495,
1534 (1952)
22. Druckrey, H., P. Danneberg Naturwissenschaften 38,
und D. Schmährl, 381 (1952)
23. Druckrey, H. und S. Raabe, Klin.Wschr. 30, 882 (1952)
24. Eder, M., Dissertation, Univ. München
1962
25. Feist, F., Ber.dtsch.chem.Ges. 28,
3178 (1895)
26. Fischer, O. und G. Traube, J.prakt.Chem. [2] 77,
125 (1908)
27. Friedman, H.L., First Symposium on Chemical-
Biological Correlations, Na-
tional Academy of Sciences,
Washington 1951
28. Ghaleb, H., Brit.Emp.Cancer Camp. 37,
145 (1959)
29. Gutman, E.B., E.E. Sproul J.Amer.Cancer 28, 485 (1936)
und A.B. Gutman,
30. Gutman, A.B. und E.B. Gut- J.clin.Invest. 17, 473
man, (1938)
31. Heacock, R.A. und L. Marion, Canad.J.Chem. 34,
1782 (1956)
32. Hecht, G. und Chr. Glox- Medizin und Chemie, Bd. VII,
huber, Weinheim/Bergstr. 1963, S.666
33. Hecker, E., Verteilungsverfahren im La-
boratorium, Verlag Chemie,
Weinheim/Bergstr. 1955, S.20
34. Hecker, E., idem, S. 33, 34
35. Hecker, E., idem, S. 50
36. Hecker, E., idem, S. 55
37. Hecker, E., idem, S. 72
38. Hecker, E., idem, S. 105
39. Hecker, E., idem, S. 192
40. Hofmann, A.W., Ber.dtsch.chem.Ges. 1,
25 (1868)

41. Hofmann, K., Imidazole and its Derivatives, Part I, Interscience Publishers, Inc., New York 1953, S.33
42. Ohne Verfasser, Honvan-Sammelreferat, Asta-Werke AG, Brackwede (Westf.)
43. Houben-Weyl, Handbuch d.org.Chem., Stuttgart 1955, Bd. 9, S.825
44. Houben-Weyl, Handbuch d.org.Chem., Stuttgart 1956, Bd. 11/II, S.672, 673
45. Juday, R.E. und H. Adkins, J.Amer.chem.Soc. 77, 4559 (1955)
46. Kahler, H. und W.B.van Robertson, J.nat.Cancer Inst. 3, 495 (1943)
47. Kanzawa, T., Bull.chem.Soc.Japan 29, 479 (1956)
48. King, W.B.s.F.E., J.A. Barltrop und R.J. Walley, J.chem.Soc. [London], 277 (1945)
49. Leathen, J.H., Proc.Penn.Acad.Sci. 35, 99 (1961)
50. Lettré, H., Ergebn.Physiol.,biol.Chem. exp.Pharmakol. 46, 379 (1950)
51. Lettré, H., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 289, 119, 220 (1952)
52. Lob, G., Recueil Trav.chim.Pays-Bas 55, 859 (1936)
53. Loewenthal, H. und G. Jahn, Z.Krebsforsch. 37, 439 (1932)
54. Loudon, J.D., in E.H.Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IV, Part A, Elsevier Publishing Company, London 1957, S. 286-290
55. v. Metzsch, F.A., Chemie-Ing.-Techn. 25, 66 (1953)
56. Moll, F. und H. Auterhoff, Arch.Pharmaz. 295, 52 (1962)
57. Niederl, J.B. und M.J. Dexter, J.Amer.chem.Soc. 70, 3071 (1948)
58. Novelli, A., An.Asoc.quím.argent. 27, 161 (1939)
59. Osterhout, W.J.V., J.gen.Physiol. 8, 131 (1925)
60. Pfanz, H. und G. Kirchner, Liebigs Ann. Chem. 614, 149 (1958)
61. Pfeiffer, P. und W. Haack, Liebigs Ann. Chem. 460, 156 (1928)

62. Pfeiffer, P. und W. Loewe, J.prakt.Chem. [2] 147,
293 (1937)
63. Radziszewsky, B., Ber.dtsch.chem.Ges. 15,
1493, 2706 (1882)
64. Rauen, H.M., Hippo. 34, 429 (1963)
65. Roth, H.J. und H. Nour Arch. Pharmaz. 295,
El Din, 679 (1962)
66. Schmährl, D., Arzneimittelforsch. 4,
481 (1954)
67. Schmährl, D., Entstehung, Wachstum und
Chemotherapie maligner
Tumoren, Aulendorf i.Württ.
1963, S. 185-188
68. Schönberg, A. und O. Kraemer, Ber.dtsch.chem.Ges. 55,
1174 (1922)
69. Schönenberger, H., Chem. Ber. 91, 862 (1958)
70. Schönenberger, H., Habilitationsschrift, Univ.
München 1961
71. Schönenberger, H., Unveröffentlichte Privat-
mitteilung
72. Schueler, F.W., Science [New York] 103,
221 (1946)
73. Solmssen, U.V., Chem.Reviews 37, 481 (1945);
57, 281 (1957)
74. Stern, R., J. English und J.Amer.chem.Soc. 79,
H. Cassidy, 5798 (1957)
75. Stühmer, W. und G. Meßwarb, Arch.Pharmaz. 286, 221
(1953)
76. Takahashi, T., J.chem.Soc. Japan, pure
Chem.Sect. 73, 805 (1952)
77. Thies, H., H. Schönenberger Arch. Pharmaz. 291, 373
und K.H. Bauer, (1958)
78. Travell, J., J. Pharmacol. exper. Therap.
69, 21 (1940)
79. Voegtlin, C.R., H. Fitch, Nat. Inst. Health Bull.
H. Kahler, J.M. Johnson und 164, 15 (1935)
J.W. Thompson,
80. Weidenhagen, R. und R. Her- Angew.Chem. 48, 596 (1935);
mann, Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1953
(1935)

81. Weidenhagen, R. und R. Hermann, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 570 (1937)
82. Weidenhagen, R. und H. Riehnäcker, Ber.dtsch.chem.Ges. 72, 57 (1939)
83. v. Wessely, F. und H. Welteba, Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 777 (1941)
84. Wittig, G., Stereochemie, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1930, S. 45.

Lebenslauf

Am 12. Juli 1931 wurde ich als Sohn des Bankbeamten Karl Bernhauer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Hösler, in Tetschen/Elbe, Tschechoslovakei, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Prag trat ich dort 1941 in die Oberschule ein. Die Kriegseignisse führten durch die Ausweisung dazu, daß ich meine Ausbildung 1947 an der Oberrealschule in Mühldorf am Inn fortsetzen mußte. Die Reifeprüfung wurde an dieser Schule im Juni 1951 abgelegt.

Vor Beginn des Studiums der Lebensmittelchemie im Wintersemester 1952/53 an der Universität München arbeitete ich ein Jahr in der Aluminiumindustrie. Die Hauptprüfung im Dezember 1958 beendete das Studium.

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München in der Zeit von Januar 1959 bis Dezember 1963 durchgeführt. Sie stand unter der Leitung von Herrn Universitätsdozenten Dr. H. Schönenberger. Von Mai 1961 bis Februar 1964 war ich gleichzeitig als wissenschaftlicher Assistent tätig.

Seit Februar 1964 arbeite ich im Forschungslabor eines Betriebes der Lebensmittelindustrie in Hamburg.

